

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



**Studium vlivu lisovacího tlaku na lisovatelnost směsí Neusilinu US2  
a makrogolu 200**

Effect of compaction pressure on the compressibility of Neusilin US2 and  
polyethylene glycol mixtures

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Vedoucí diplomové práce:

PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2019

Aneta Svobodová

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem.

Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne: 8.5.2019

Aneta Svobodová

### **Poděkování**

Ráda bych poděkovala PharmDr. Barboře Vraníkové, PhD. za odborné vedení, vstřícnost, cenné rady, připomínky a věnovaný čas při vypracování této diplomové práce.

# Obsah

<b>Abstrakt.....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>7</b>
<b>Cíl práce .....</b>	<b>8</b>
<b>Seznam symbolů a zkratk.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Úvod.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Teoretická část .....</b>	<b>12</b>
2.1    Urychlení rozpouštění špatně rozpustných léčivých látek .....	12
2.2    Systémy kapaliny v pevné fázi.....	14
2.2.1    Příprava LSS .....	15
2.2.2    Používané pomocné látky .....	16
2.2.3    Výhody LSS.....	18
2.2.4    Nevýhody LSS .....	18
2.2.5    Hodnocení LSS .....	19
2.3    Využití LSS.....	20
2.3.1    Zvýšení biologické dostupnosti .....	20
2.3.2    Prodloužené uvolňování léčiva.....	29
2.3.3    Orálně dispergovatelné tablety .....	34
<b>3. Experimentální část .....</b>	<b>39</b>
3.1    Použité suroviny.....	39
3.2    Použité přístroje .....	40
3.3    Použité metody.....	41
3.3.1    Příprava liquisolid směsí a tablet .....	41
3.3.2    Hodnocení lisovacího procesu .....	42
3.3.3    Hodnocení tablet .....	44
<b>4. Výsledky .....</b>	<b>47</b>
4.1.    Hodnocení lisovacího procesu .....	47
4.2.    Hodnocení parametrů tablet .....	49

<b>5. Diskuse .....</b>	<b>54</b>
5.1 Výsledné parametry zkoumaných tablet .....	54
<b>6. Závěr .....</b>	<b>60</b>
<b>7. Použitá literatura .....</b>	<b>61</b>

# Abstrakt

**Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra:** Katedra farmaceutické technologie

**Kandidát:** Aneta Svobodová

**Školitel:** PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

**Název diplomové práce:** Studium vlivu lisovacího tlaku na lisovatelnost směsí  
Neusilinu US2 a makrogolu 200

Systémy kapalina v pevné fázi jsou moderní přípravky, které umožňují rychlejší uvolňování špatně rozpustné léčivé látky z lékové formy a tím zvyšují její biologickou dostupnost. Principem přípravy těchto systémů je převedení kapalného léčiva na suchou, neadhezivní práškovou směs s vhodnými tokovými vlastnostmi umožňující následné vytvoření tablet nebo tobolek.

Cílem této diplomové práce bylo zjistit vliv lisovací síly na parametry tablet (hmotnostní stejnoměrnost, výšku a průměr, pevnost, oděr, dobu rozpadu a pyknometrickou hustotu) připravených ze směsi s různým poměrem Neusilinu® US2 a makrogolu 200.

Bylo zjištěno, že nejlepší parametry vykazovaly tablety lisované vyššími silami 2,0 a 2,5 kN, zatímco nižší síly (0,5 a 1,0 kN) nevedou ke vzniku dostatečně mechanicky odolných výlisků. Jako nejlepší byla vyhodnocena směs s obsahem 60 % PEG 200, tato směs vykazovala nejlepší hodnoty pevnosti a oděru.

# Abstract

**Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

**Department of:** Pharmaceutical Technology

**Candidate:** Aneta Svobodová

**Supervisor:** PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

**Title of Diploma Thesis:** Effect of compaction pressure on the compressibility of Neusilin US2 and polyethylene glycol mixtures

The liquisolid systems are modern preparations, that are capable to release a poorly soluble drug from the dosage form faster and thus increase its bioavailability. The main principle of their preparation is conversion of the drug in the liquid state to a dry, non-adhesive powder with suitable flow properties allowing the subsequent formation of tablets or capsules.

The aim of this diploma thesis was to determine the effect of compaction pressure on the tablets parameters (mass uniformity, height and diameter, hardness, friability, disintegration time and pycnometric density) prepared from mixtures containing different ratio of Neusilin US2 and polyethylene glycol 200.

It was found that the best parameters were observed in tablets compressed using higher forces (2.0 and 2.5 kN). Compression forces of 0.5 and 1.0 kN led to the preparation of compacts with insufficient mechanical resistance. Mixture containing 60 % PEG 200 was selected as the best one as it implied the highest values hardness and the lowest friability.

## Cíl práce

Cílem teoretické části je v první řadě obecně představit a stručně popsat problematiku liquisolid systémů (systémů kapalina v pevné fázi), což je nová a slibná metoda přípravy pevných lékových forem, která zlepšuje rozpustnost a následně biologickou dostupnost léčiv špatně rozpustných ve vodě. Detailněji se teoretická část zaměřuje na jednotlivé příklady využití liquisolid systémů v odborných studiích.

Hlavním cílem experimentální části této práce je vyhodnotit vliv změny lisovacích tlaků a poměru Neusilinu<sup>®</sup> US2 a makrogolu 200 na parametry vzniklých tablet, především pak na hmotnostní stejnoměrnost, pevnost, oděr, dobu rozpadu a pyknometrickou hustotu.



## Seznam symbolů a zkratek

AT II	angiotenzin II
BCS	biofarmaceutický klasifikační systém (biopharmaceutical classification system)
BD	biologická dostupnost
CD	cyklodextrin
CE	spolu zpracované pomocné látky
CLZ	chlorzoxazon
COX	cyklooxygenáza
ČL	Český Lékopis
DCT	přímo lisované tablety (directly compressed tablets)
DSC	diferenciální skenovací kalorimetrie (differential scanning calorimetry)
$E_1$	energie spotřebovaná na tření mezi částicemi [J]
$E_2$	energie akumulovaná v tabletě (plastická deformace) [J]
$E_3$	energie uvolněná po ukončení lisovacího procesu (elastická deformace) [J]
$E_{lis}$	energie lisování [J]
$E_{max}$	celková energie [J]
GIT	gastrointestinální trakt
HLB	hydrofilně-lipofilní povaha (hydrophilic-lipophilic balance)
HPMC	hypromelóza (hydroxypropylmethylceluloza)
J	Joul

KCL	ketokonazol
LF	léková forma
$L_f$	absorpční faktor [bezr.]
LS	liquisolid
LSS	liquisolid systém
MCC	mikrokrystalická celulóza
ODT	orálně dispergovatelné tablety
PEG	makrogol (polyethylenglykol)
PG	propylenglykol
PVP	povidon (polyvinylpyrrolidon)
R	poměr práškových excipientů – nosiče a obalovacího materiálu [bezr.]
RP	radiální pevnost [MPa]
SD	směrodatná odchylka
SR	poměr superdezintegrantů (superdezintegrant ration)
SEM	skenovací elektronová mikroskopie
SGF	simulovaná žaludeční tekutina (simulated gastric fluid)
SIF	simulovaná střevní tekutina (simulated intestinal fluid)
SSA	specifický měrný povrch (specific surface area) [ $\text{m}^2/\text{g}$ ]
SSG	sodná sůl glykovaného škrobu
$T_g$	teplota skelného přechodu [ $^{\circ}\text{C}$ ]
XRD	rentgenová difrakce (X-ray diffraction)

# 1. Úvod

Jeden z velkých problémů farmaceutického průmyslu je stále se zvyšující počet nově vyvinutých léčiv, které jsou lipofilní povahy, tedy špatně rozpustné ve vodě. V současnosti vykazuje okolo 80 % nově syntetizovaných látek a přibližně 40 % běžně podávaných léčiv špatnou rozpustnost ve vodě, což limituje jejich systémovou absorpci po perorálním podání.<sup>1,2</sup> Léčiva se špatnou rozpustností spadají podle biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS) do třídy II., která se vyznačuje vysokou prostupností a nízkou rozpustností, a IV., do které patří léčiva s nízkou rozpustností i prostupností.<sup>3</sup>

Léčiva z třídy BCS II. mají biologickou dostupnost omezenou jejich rychlostí rozpouštění v gastrointestinálním traktu (GIT), a proto tvoří jednu z nejdůležitějších výzev pro farmaceutický průmysl, a to zvolit vhodnou strategii pro formulaci těchto léčiv vedoucí k získání přípravku s adekvátní biologickou dostupností a terapeutickou efektivitou. Jednou z takových možností je příprava systémů kapalina v pevné fázi (liquisolid systémů, LSS), což jsou moderní přípravky, poprvé navrženy v 90. letech 20. století. Tyto systémy mohou mít podobu prášku, tablet nebo tobolek, ve kterých je léčivá látka dispergovaná v netěkavém rozpouštědle a následně nanesena na pevný nosič. Přípravou těchto systémů, lze získat přípravek s rychlejším uvolňováním léčiva a tím i biologickou dostupností, čímž se stávají pro farmaceutický průmysl velmi zajímavou a slibnou alternativou zpracování ve vodě těžce rozpustných léčiv.<sup>1,4</sup>

LSS vedou ke zlepšení disolučních profilů těžce rozpustných léčivých látek podávaných perorálně, jako je např. piroxikamu, prednisolonu, telmisartanu, loperamidu. Zároveň je tuto metodu možné využít při přípravě lékových forem s prodlouženým uvolňováním dobře rozpustných účinných látek ve vodě (např. propranololu, venlafaxinu, tramadolu) nebo orálně dispergovatelných tablet.<sup>1,5</sup>

## 2. Teoretická část

### 2.1 Urychlení rozpouštění špatně rozpustných léčivých látek

Více než 90 % léčiv se v dnešní době podává perorálně kvůli snadné aplikaci, nákladové efektivitě a vysoké compliance pacienta.<sup>6,7</sup> Aby se léčivo podávané perorálně dostalo do systémového oběhu a mohlo vyvolat očekávanou farmakologickou odpověď, musí se nejdříve rozpustit v žaludeční nebo střevní tekutině, a proto špatná rozpustnost léčivých látek ve vodě zásadně omezuje jejich biologickou dostupnost.<sup>7</sup> Z tohoto důvodu byly v odborné literatuře popsány různé formulační techniky vedoucí k urychlenému rozpouštění, respektive zvýšení biologické dostupnosti těchto problematických léčiv. Mezi nejpoužívanější metody patří mikronizace, nanonizace, příprava nanosuspenzí, kryogenní techniky a jiné.<sup>7</sup> Nevýhodou některých metod je ovšem fakt, že léčivá látka musí mít určité fyzikálně-chemické vlastnosti, které umožňují její zpracování do požadované lékové formy.<sup>2</sup>

**Mikronizace** je termín používaný k popisu redukce velikosti částic, jejichž výsledná velikost je menší než 10  $\mu\text{m}$ . Rychlost rozpouštění léčiva úzce souvisí s velikostí částic, čím jsou částice menší, tím se poměr povrchu k objemu zvyšuje. Větší povrchová plocha umožňuje větší interakce s rozpouštědlem, a tím se proces rozpouštění urychluje. K mikronizaci se používají tryskové, rotorové-statorové a jiné mlýny. Metoda mikronizace byla aplikovaná na vybraná léčiva (např. griseofulvin, fenofibrát, progesteron)<sup>8</sup>, přičemž u většiny z nich zvýšila mikronizace jejich absorpci v GIT a následně její biologickou dostupnost (BD).<sup>8,9</sup>

**Nanonizace** je proces redukce velikosti částic léčiva na méně než 1  $\mu\text{m}$  napomáhající zvýšení rychlosti rozpouštění hydrofobních léčiv. Nanokrystaly mohou vznikat nanoprecipitací nebo vysokotlakou homogenizací. Při nanoprecipitaci je nutné, aby se nejdříve léčivá látka rozpustila v organickém rozpouštědle, jako je aceton, tetrahydrofuran aj., za vzniku přesyceného roztoku umožňujícího nukleaci. V dalším kroku je organická směs přidána ke srážedlu v přítomnosti stabilizátoru, jako je hypromelóza (hydroxypropylmethylcelulóza, HPMC), polysorbát 80 nebo lecitin. Volba rozpouštědel, stabilizátorů a mísící proces jsou klíčovými faktory pro

kontrolu velikosti a stability vznikajících nanokrystalů léčiv. Primární úlohou stabilizátorů je inhibovat přílišný růst krystalů nebo agregaci částic. Při vysokotlaké homogenizaci suspenze krystalického léčiva a stabilizátoru prochází úzkou mezerou homogenizátoru za vysokého tlaku (500–2000 barů). Tlak vytváří silné rušící síly, jako je kavitace a kolize, které rozrušují hrubé částice na nanočástice. Velikost částic závisí na počtu cyklů, na tlaku a teplotě procesu homogenizace.<sup>10</sup>

**Lyofilizace** neboli tzv. mrazové sušení je proces, při kterém dochází k šetrnému vysoušení roztoku či suspenze léčiv ve zmraženém stavu. Celý proces lyofilizace probíhá ve třech krocích – zmražení, primární a sekundární sušení. Nejdříve se roztok či suspenze ochladí na -40 až -50 °C, dokud nevzniknou ve struktuře krystalky ledu. Poté za sníženého tlaku dochází k primárnímu sušení neboli sublimaci, na jehož konci má vzniklý produkt okolo 15–20 % vody. Následuje sekundární sušení neboli desorpce za zvýšené teploty a nízkého tlaku, při kterém se odstraní zbylé množství vody. Konečný produkt má charakteristickou pórovitou strukturu vzniklou díky sublimaci rozpouštědla. Po styku s vodou dojde ihned k průniku disolučního media do struktury, jejímu narušení a následnému zvýšení rychlosti rozpouštění. Celý proces je vysoce energeticky, ekonomicky i časově náročný. Připravují se tak především injekční přípravky s léčivými látkami nestabilními ve vodném prostředí s cílem docílit zlepšené stability.<sup>11</sup>

**Komplexy s cyklodextriny** neboli tzv. inkluzní komplexy jsou velmi oblíbenou a častou metodou pro zvyšování rozpouštění i permeability léčivých látek. Cyklodextriny (CD) mají specifický prstencový tvar dutého kulovitého kuželu tvořeného uspořádáním glukózových jednotek. Na povrchu je CD hydrofilní díky volným hydroxylovým skupinám a uvnitř má lipofilní dutinu, do které je možné začlenit nepolární skupiny, či celá ve vodě špatně rozpustná léčiva. Vznikne tak inkluzní komplex s dobrou rozpustností, ve kterém je léčivo vázáno nekovalentními interakcemi (van der Waalsovými nebo vodíkovými vazbami). Existuje několik metod přípravy inkluzních komplexu jako je prosté smíšení léčiva s CD, metoda hnětení, metoda odpařování rozpouštědla nebo novější metoda ozařování směsi léčiva, CD a minimálního množství rozpouštědla mikrovlnami.<sup>11</sup>

K další metodě ovlivňující rozpouštění léčivých látek tzv. **zvýšení smáčivosti** se využívají smáčedla neboli tenzidy, které zvyšují smáčivost tuhých částic pomocí snížení mezipovrchového napětí mezi tuhou a kapalnou fází. Tenzidy se adsorbují na povrch tuhé částice, kde vytvoří film, brání aglomeraci a umožňují lepší průnik rozpouštědla k povrchu částic. Tenzidy musí mít vhodnou hydrofilně-lipofilní povahu (hydrofilic-lipofilic balance, HLB), za optimální se považuje HLB v rozmezí 7–9. Při hodnotách HLB vyšších než 10 už mluvíme o micelárních solubilizátorech. Mezi nejpoužívanější tenzidy patří natrium laurylsulfát, benzalkonium-chlorid, makrogol-stearát aj.<sup>11</sup>

**Micelární solubilizace** je proces, při kterém dochází k inkorporaci léčiva do micelárního komplexu, který je tvořený tenzidy, za vzniku termodynamicky stabilního izotropního roztoku. Micely mají sférický, cylindrický či planární tvar o velikosti 5–100 nm. Podle povahy léčiva dojde k začlenění do micely. Hydrofilní léčiva budou adsorbována na povrchu, amfifilní látky budou začleněny mezi hydrofilní „hlavy“ tenzidů a lipofilní látky se inkorporují do vnitřku micely mezi hydrofobní řetězce. Díky micelární solubilizaci se zvýší i míra transportu léčiva přes střevní epitel, a může tak dojít k zvýšení biologické dostupnosti.<sup>11</sup>

## 2.2 Systémy kapaliny v pevné fázi

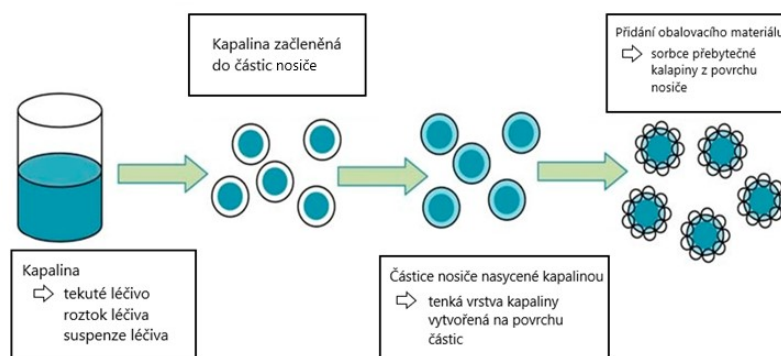
Liquisolid systémy jsou inovativní přípravky, které mohou urychlit rozpouštění ve vodě špatně rozpustných léčivých látek.<sup>7</sup> LSS jsou technické vylepšení tzv. práškových roztoků, jejichž omezení spočívá v tom, že se doposud nepodařilo transformovat je do jiné než práškové podoby, protože nemají vhodné vlastnosti pro lisování do tablet.<sup>1</sup> Oproti tomu jsou liquisolid (LS) prášky suché směsi s vhodnými tokovými vlastnostmi a stlačitelností, které vznikají pomocí jednoduchého procesu fyzikálního míchání léčivé látky v kapalně podobě s vhodnými pomocnými látkami.<sup>7</sup>

LS přípravky urychlují rozpouštění třemi hlavními mechanismy, mezi které spadá přítomnost disperze léčiva na celém povrchu nosiče, a tím zvýšení efektivní plochy léčiva, přítomnost hydrofilního rozpouštědla a léčiva v kapalně podobě. Právě přítomnost léčivé látky již v rozpuštěném stavu je hlavní faktor, který vede ke

zvýšení biologické dostupnosti léčiva podaného v podobě LSS, protože díky tomu odpadá nejvíce omezující krok, a to rozpouštění léčiva v GIT tekutině, a účinná látka je ihned dostupná pro absorpci do systémového oběhu. Díky využití netěkavých rozpouštědel dochází ke snížení povrchového napětí mezi povrchem lékové formy a disolučním médiem, a tím usnadnění smáčení materiálu,<sup>1,3,5</sup> zatímco přítomnost disperze léčiva na celé povrchu částic nosiče a obalovacího materiálu usnadňuje jeho uvolňování z lékové formy.<sup>1,12</sup>

### 2.2.1 Příprava LSS

Příprava liquisolid systémů je víceokrová, jak je možné vidět na *Obrázku 1*. V prvním kroku se léčivo musí rozpustit nebo dispergovat v požadovaném množství netěkavého rozpouštědla. V dalším kroku se vzniklý roztok nebo disperze postupně přidává k přesně stanovenému množství vhodného nosiče a dochází k jeho sorpci na nosič. Aby došlo k rovnoměrnému rozmístění léčiva v kapalně formě na nosič, je možné sorpci provádět pomocí nástřiku buď ve fluidním zařízení, nebo vysokoobrátkovém mixéru.<sup>4,12</sup> Mísení s nosičem probíhá ve 3 fázích. Během první fáze se směs míchá rychlostí přibližně jednu otáčku za sekundu po dobu 1 minuty, aby došlo k rovnoměrnému rozmístění účinné látky v kapalně podobě v porézní struktuře prášku. Ve druhé fázi se směs nechá ustát po dobu 5 minut, aby se dosáhlo dokonalé adsorpce kapaliny na povrch prášku. V poslední fázi se ke směsi přidává obalovací materiál a následně další pomocné látky usnadňující formulaci směsi do finální formy.<sup>5,13,14</sup>



Obrázek 1 – Příprava LSS

## 2.2.2 Používané pomocné látky

### *Rozpouštědla*

V LSS se používají netěkavá rozpouštědla, která by měla být netoxická, bezpečná po perorálním podání a mísitelná s vodou. Používají se organická rozpouštědla s vyšším bodem varu jako je např. propylenglykol (PG), glycerol, kapalně makrogoly (propylethylenglykoly, PEG) nebo polysorbáty. Neexistuje však žádné jednotné rozpouštědlo, které by bylo vhodné pro všechna špatně rozpustná léčiva.<sup>7</sup>

Výběr rozpouštědla je velmi důležitý, protože ovlivňuje rychlost, jakou je účinná látka uvolňována z lékové formy (LF). Pro LF s okamžitým uvolňováním léčivé látky se používá kapalně vehikulum, ve kterém je léčivá látka nejlépe rozpustná. Naopak při formulaci LF s prodlouženým uvolňováním účinné látky se zpravidla volí rozpouštědlo, ve kterém je léčivo nejméně rozpustné.<sup>4,5,7</sup>

### *Nosiče*

Jedním z nejvýznamnějších aspektů při výrobě LS tablet je výběr nosiče. Hlavní úlohou nosiče je přeměnit léčivo v kapalně podobě do podoby prášku s vhodnými tokovými vlastnostmi. Mezi nejdůležitější vlastnosti nosiče, které hrají při jeho výběru roli, patří specifický měrný povrch (specific surface area, SSA)



a schopnost adsorbovat kapaliny, která je úzce spjatá s hodnotou SSA.<sup>15</sup> Jako nosiče se nejčastěji používají různé druhy mikrokrytalické celulózy (MCC), granulované typy magnesium aluminometasilikátů (Neusilin<sup>®</sup>; Pharmsorb<sup>®</sup>), méně často pak laktulóza, hydrogen fosforečnan vápenatý (Fujicalin<sup>®</sup>) nebo škrob.<sup>5,7</sup>

### ***Obalovací materiál***

Látky používané jako obalovací materiál musí být velmi jemné (10-5000 nm v průměru) a vykazovat vysokou absorpční schopnost.<sup>7</sup> Jako obalovací materiál jsou tedy používány látky s velkým specifickým měrným povrchem a vysokou absorpční schopností, které samy o sobě mají špatné tokové vlastnosti a lisovatelnost, a proto nemohou být použity jako nosiče. Obalovací materiály zajišťují absorpci přebytné tekutiny z povrchu nosiče, díky čemuž vznikne suchá, nepřilnavá a snadno stlačitelná směs s dobrými tokovými vlastnostmi.<sup>4,5</sup>

Nejčastějším obalovacím materiálem v LSS je koloidní oxid křemičitý (např. Cab-O-Sil<sup>®</sup> M5, Aerosil<sup>®</sup>), práškové formy magnesium aluminometasilikátu (Neusilin<sup>®</sup>), křemičitan vápenatý (Florite<sup>®</sup>) nebo amorfni silikagel (Syloid<sup>®</sup>).<sup>5</sup>

### ***Další pomocné látky***

Další nedílnou součástí LS tablet jsou rozvolňovadla, jinak označovaná také jako dezintegrační činidla, která ovlivňují rychlost uvolňování léčiva tím, že zrychlují rozpad tablet v disolučním mediu nebo fyziologické tekutině za pomoci různých mechanismů. Speciální skupinu rozvolňovadel tvoří tzv. superrozvolňovadla, která umožní rychlejší rozpad tablet již v nižších koncentracích. Oproti klasickým rozvolňovadlům nemají negativní vliv na zpracovatelnost práškové směsi a mechanické vlastnosti tablet, díky jejich lepší stlačitelnosti a lisovatelnosti. Mezi nejčastěji využívaná superrozvolňovadla ve farmaceutické technologii patří sodná sůl glykovaného škrobu, kros повідon nebo sodná sůl kroskarmelozy.<sup>4,7,16</sup>

Dále jsou v LSS používány HPMC<sup>17</sup>, jako tzv. retardačního činidlo u formulací s prodlouženým uvolňováním, a повідon (polyvinylpyrrolidon, PVP).

Obě tyto látky se využívají také ke zvýšení množství kapalného léčiva, které je ve své struktuře nosič schopen zadržet.<sup>18,19</sup>

V neposlední řadě se využívají i látky s lubrikačními vlastnostmi k zabránění přilepení směsi na matrici a trny v průběhu lisování tablet. Mezi nejznámější patří kyselina stearová, stearan horečnatý nebo mastek.<sup>20</sup>

### 2.2.3 Výhody LSS

LSS mají oproti klasickým lékovým formám řadu výhod. Mezi základní z nich patří:<sup>4,21,22,23,24,25</sup>

- možnost dosáhnout vyšší biologické dostupnosti léčiv špatně rozpustných ve vodě
- zrychlené rozpouštění ve vodě špatně rozpustných léčivých látek
- uvolňování z LSS tablet je modifikováno pomocí použití vhodných excipientů
- minimalizace vlivu pH na rychlost uvolňování léčiva
- výroba LSS tablet je méně nákladná než výroba měkkých želatinových tobolek
- výroba se velmi podobá výrobě klasických tablet
- možnost průmyslové výroby
- jednoduchý způsob přípravy

### 2.2.4 Nevýhody LSS

Hlavní nevýhodou LSS je omezená schopnost zpracování většího množství účinné látky (např. budesonid, karbamazepin, ketokonazol aj.).<sup>1</sup> Při přípravě LSS je pak zapotřebí použít větší množství rozpouštědla, a tím pádem také nosiče a obalovacího materiálu k docílení vhodných tokových vlastností pro následné zpracování do finální lékové formy. To má za následek zvýšení hmotnosti tablet až nad 1 g, což vede ke zhoršené schopnosti pacientů léčivý přípravek spolknout.<sup>4,24,25</sup>

Další problém může nastat při lisování tablet, kdy může docházet k vytlačování kapalně složky, a tím ke vzniku tablet nesplňujících lékopisné požadavky na mechanickou odolnost (pevnost, oděr).<sup>4,24,25</sup>

### 2.2.5 Hodnocení LSS

Před lisováním LS prášků do podoby tablet je nezbytné stanovit tokové vlastnosti práškové směsi jako úhel skluzu, index stlačitelnosti nebo Hausnerův poměr.<sup>13</sup>

Stanovení úhlu skluzu, což je specifický parametr používaný k hodnocení tokových vlastností liquidsolid práškových směsí, se provádí nanesením měřeného vzorku na kovovou destičku, která se postupně na jednom konci zvedá. Úhel skluzu je pak definován jako minimální sklon plošiny, která svírá s horizontální plochou úhel, při kterém začne pevná látka sklouzávat. Za optimální hodnotu se považuje úhel 33° a menší.<sup>3,5</sup>

K vyloučení interakcí mezi pomocnými a léčivými látkami a vyloučení krystalické podoby léčiva se doporučuje provést také diferenční skenovací kalorimetrii (differential scanning calorimetry, DSC) a rentgenovou difrakci (X-ray diffraction, XRD).<sup>5,14</sup> V takových případech se doporučuje také pomocí skenovací elektronové mikroskopie (SEM) posoudit morfologické charakteristiky (tvar, povrch aj.) surovin a systému nosič/léčivo v kapalném stavu.<sup>17,26</sup>

LS tablety se hodnotí stejně jako běžné tablety pomocí lékopisných zkoušek jako je pevnost, oděr, hmotnostní stejnoměrnost a stanovení doby rozpadu tablet. Specifickou zkouškou pro LSS je měření kontaktního úhlu.<sup>5,17</sup>

Díky stanovení kontaktního úhlu je možné určit smáčivost získaného LSS disolučním médiem. Tento jev má přímý vliv na průnik trávicích šťáv do tablet a následné uvolnění léčiva z lékové formy a jeho absorpci.<sup>5</sup>

## 2.3 Využití LSS

### 2.3.1 Zvýšení biologické dostupnosti

LSS jsou moderní přípravky vhodné pro zpracování ve vodě špatně rozpustných léčiv, které přispívají ke zvýšení rychlosti rozpouštění, respektive zrychlení uvolňování těchto problematických látek z lékové formy, a tudíž i jejich biologické dostupnosti. Doposud byla provedena řada studií dokazujících výhody LSS oproti želatinovým tobolkám nebo klasickým přímo lisovaným tabletám. Příklady vybraných studií zabývajících se LSS se zrychleným uvolňováním léčiva a jejich výsledky jsou podrobněji popsány níže.<sup>27,28,29</sup>

#### *LSS s obsahem piroxicamu*

Piroxicam je látka z podskupiny oxikamů patřící mezi neselektivní COX 2 inhibitory používané k léčbě akutních i chronických onemocnění pohybového aparátu (např.: osteoartritida, revmatoidní artritida, akutní dna, bolesti spojené se zánětem).<sup>30</sup>

Tato léčivá látka patří do třídy BCS II. a vyznačuje se tedy špatnou rozpustností, ale dobrou prostupností přes biologické membrány. Piroxicam je prakticky nerozpustný ve vodě, dobře rozpustný v dichlormethanu a mírně rozpustný v ethanolu. Díky nízké rozpustnosti a pomalému rozpouštění dochází k dlouhodobému kontaktu piroxicamu se sliznicí GIT, kterou tak může iritovat až poškodit.<sup>27</sup>

Cílem studie tak bylo zvýšit rozpustnost piroxicamu s využitím LSS. Získané výsledky se porovnávaly s běžně připravenými želatinovými tobolkami a přímo lisovatelnými tabletami (DCT).<sup>27</sup>

LS tablety se připravily tak, že se piroxicam dispergoval v polysorbátu 80, a poté se přidala binární směs MCC (nosič) a oxidu křemičitého (obalovací materiál) v poměru 20:1. Na konci přípravy se ke směsi přidala ještě sodná sůl glykovaného škrobu jako superrozvolňovadlo a hotová směs se slisovala do tablet. Konvenční tablety s obsahem piroxicamu se připravily slisováním fyzikální směsi se stejným

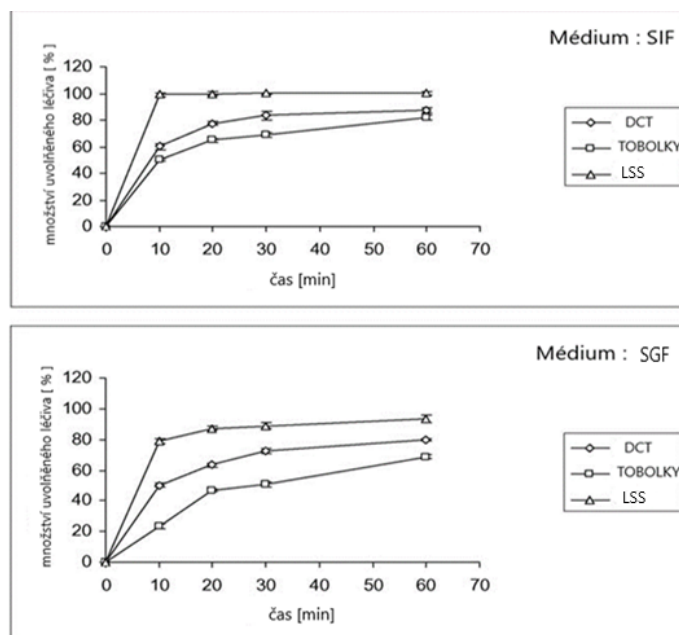
procentuálním zastoupením všech složek. Fyzikální směs bez superrozvolňovadla byla plněná také do tvrdých želatinových tobolek.<sup>27</sup>

V rámci studie byla stanovena rozpustnost piroxicamu v simulované žaludeční tekutině (SGF), simulované střevní tekutině (SIF) a polysorbátu 80 (*Tabulka 1*). Rozpustnost piroxicamu byla výrazně vyšší v polysorbátu 80, zatímco nejnižší rozpustnost byla pozorována v SGF.<sup>27</sup>

*Tabulka 1- Rozpustnost piroxicamu*

ROZPOUŠTĚCÍ MÉDIA	ROZPUSTNOST [%w/w]
<i>Simulovaná žaludeční tekutina (SGF)</i>	0,00744
<i>Simulovaná střevní tekutina (SIF)</i>	0,03172
<i>Polysorbát 80</i>	5,86100

*In vitro* disoluční testy ukázaly, že LS tablety vykazovaly vyšší míru uvolňování léčivé látky ve srovnání s konvenčními tabletami a tobolkami (*Obrázek 2*). Z liquisolid systémů se za 10 minut v SIF uvolnilo téměř 100 % léčiva, zatímco z klasických tablet a želatinových tobolek pouze okolo 50–60 % léčiva. Podobné výsledky byly pozorovány v prostředí simulující podmínky žaludku (SGF).<sup>27</sup>



*Obrázek 2 – Disoluční profily piroxicamu v SIF, SFG*

Zvýšené uvolňování piroxicamu z LS tablet ve srovnání s DCT a tobolkami je způsobené tím, že piroxicam, který je ve vodě špatně rozpustný, je v LS přípravku již v rozpuštěné, nebo dispergované formě v kapalném vehikulu. Tím je vytvořena disperze léčiva na celém povrchu nosiče, která je díky tomu snadněji dostupná pro medium. Druhým ovlivňujícím faktorem je přítomnost hydrofilního kapalného vehikula, nutného pro převedení léčivé látky do kapalné podoby, které zvyšuje smáčivost přípravku disolučním médiem, a usnadňuje tak rozpad tablet.<sup>27</sup>

### ***LSS s obsahem furosemidu***

Furosemid je silné kličkové diuretikum, které způsobuje blokádu transportu  $\text{Na}^+$  ve vzestupné části Henleovy kličky, a tím zvyšuje diurézu. Využívá se k léčbě plicního edému, hypertenze a chronické léčbě srdečního infarktu.<sup>31</sup>

Furosemid je prakticky nerozpustný ve vodě, dichlormethanu a dobře rozpustný v acetonu. Jedná se o kyselé léčivo s hodnotou  $\text{pK}_a$  3,9 a velice variabilní biologickou dostupností, která se pohybuje v rozmezí 27–80 %, přičemž průměrná BD je okolo 62–67 %. Biologickou dostupnost furosemidu výrazně redukuje příjem potravy, a to až o 30 %.<sup>29,32</sup>

Akinlade et al. se ve své studii zabývali zvýšením jeho *in vitro* rychlosti rozpouštění pomocí přípravy LSS. LS tablety byly porovnávány s přímo lisovanými tabletami.<sup>29</sup>

Byly připraveny LS tablety lišící se poměrem léčivo:nosič (1:2, 1:4) a v kapalném vehikulu (Synperonic® PE/L 81, Caprol® PGE-860 nebo PEG 400). V prvním kroku se 20 mg léčivé látky dispergovalo v určitém množství kapalného vehikula, a poté se ke směsi přidalo předem vypočítané množství nosiče (Avicel® PH 101) a obalovacího materiálu (Cab-O-Sil® M-5) za vzniku suché směsi. Nakonec se ke směsi přidal bramborový škrob jako dezintegrační činidlo. DCT se vyrobily smícháním 20 mg léčivé látky s Avicalem® PH 101, oxidem křemičitým a bramborovým škrobem a následným slisováním.<sup>29</sup>

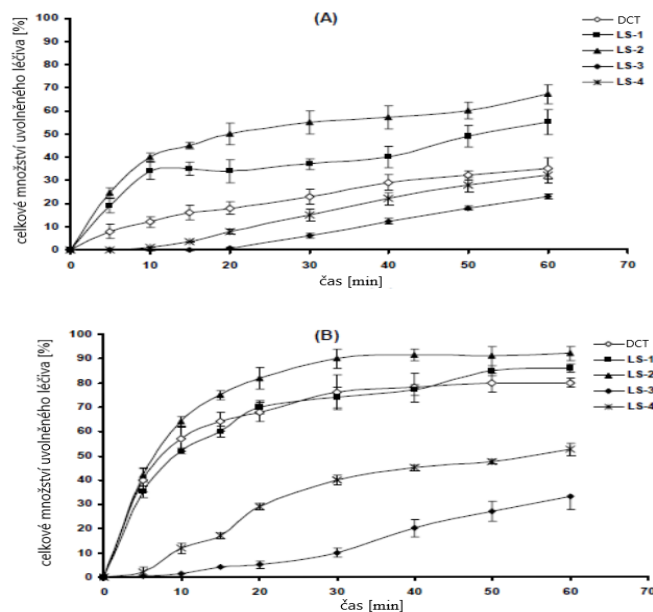
Výsledky studie ukázaly zvýšenou rozpustnost léčiva ve všech rozpouštědlech oproti rozpustnosti ve vodě, přičemž nejlepší rozpustnost vykazoval

furosemid v Caprolu<sup>®</sup> PGE-860. Vyšší rozpustnost v Caprolu<sup>®</sup> PGE-860 ve srovnání s ostatními vehikuly může být způsobena nepolární částí jeho molekuly. Avšak směs s obsahem Caprolu<sup>®</sup> PGE-860 vykazovaly špatné tokové vlastnosti a nevyhovující stlačitelnost, proto toto rozpouštědlo nebylo použito pro přípravu samotných LS tablet. Zkouškám popisující vlastnosti tablet (hmotnostní stejnoměrnosti, mechanické pevnosti, oděru a době rozpadu) tak byly podrobeny pouze LS tablety s obsahem Synperonicu<sup>®</sup> PE/L 81 (LS-1, LS-2) a PEG 400 (LS-3, LS-4).<sup>29</sup>

Oba typy tablet (LSS i DCT) vyhovovaly zkoušce na hmotnostní stejnoměrnost, ale zkoušce na oděr už vyhověly pouze liquisolid tablet, které nebyly rozbité a vykazovaly hodnoty oděru menší než 1 %, zatímco u klasických tablet byl oděr vyšší než 1 %.<sup>29</sup>

Dále se u tablet hodnotila doba rozpadu. DCT se rozpadly velmi rychle, což mohl zapříčinit fakt, že DCT měly vyšší oděr, a tím pádem nižší soudržnost oproti ostatním zkoumaným tabletám. Rozpad LS tablet se Synperonicem<sup>®</sup> PE/L 81 byl mírně rychlejší díky přítomnosti rozpouštědla, které zvyšuje smáčivost a snižuje mezifázové napětí. Liquisolid tablety s PEG 400 jako kapalným vehikulem vykazovaly nejpomalejší rozpad, což může být způsobeno posílením vazeb mezi koncovými hydroxylovými skupinami PEG a Avicelm<sup>®</sup> PH 101, a tím i pevnosti tablet.<sup>29</sup>

Na *Obrázku 3* je možné vidět získané výsledky *in vitro* studii provedené ve vodě (pH 6,4–6,6) a 0,1M HCl (pH 1,2). V kyselém prostředí se nejrychleji uvolňoval furosemid z LS tablet obsahující Synperonic<sup>®</sup> PE/L 81 jako kapalně vehikulum. Pomalejší uvolňování z LS tablet obsahující PEG 400 je způsobené nižší rozpustností furosemidu v tomto rozpouštědle. Dalším důvodem může být fakt, že tablety měly vyšší pevnost a delší dobu rozpadu, tudíž se z nich léčivo uvolňovalo pomaleji. Všechny zkoumané tablety vykazovaly rychlejší uvolňování léčivé látky ve vodném prostředí než v kyselém. Což lze vysvětlit faktem, že furosemid je kyselé léčivo s  $pK_a = 3,9$ . Ve vodě je hodnota pH (6,4–6,6) vyšší než hodnota  $pK_a$  léčivé látky, tudíž je karboxylová skupina vysoce ionizována, což vede k zvýšené rychlosti rozpouštění.<sup>29</sup>



Obrázek 3 - Celkové množství uvolněného léčiva z formulací v 0,1 M HCl (A) a destilované vodě (B)

### ***LSS s obsahem telmisartanu***

Telmisartan je antihypertenzivum řadící se do skupiny antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AT II). Jedná se o nepeptidového, reverzibilního, nekompetitivního antagonistu receptorů pro AT II, který dále selektivně blokuje AT1-receptor vyskytující se převážně v cévní stěně, myokardu, játrech, dření nadledvin, ledvinách a některých částech mozku.<sup>33,34</sup>

Toho antihypertenzivum spadá podle biofarmaceutického klasifikačního systému do třídy BCS II., přičemž jeho rozpustnost ve vodě se pohybuje okolo 0,09 – 35 µg/ml. Jedná se o příklad léčiva, jehož rozpustnost je závislá na pH. Prakticky nerozpustný je při pH v rozmezí 3–9 a obecně má vysoce hydrofobní povahu ( $\log p > 3$ ). Preklinické studie farmakokinetiky telmisartanu prokázaly změny farmakokinetických parametrů ( $c_{max}$ ,  $t_{max}$ ) při podání léčiva po jídle a na lačno. Špatná rozpustnost telmisartanu je spojená s pomalým uvolňováním, a tím způsobenou pomalou/nepravidelnou absorpcí, což vede k neadekvátní perorální biologické dostupnosti, která se pohybuje okolo 43 %.<sup>34,35</sup>

Ze špatně rozpustného léčiva s vysokou hydrofobní povahou a rozpustností závislou na pH je obtížné vytvořit přípravky s požadovanou rychlostí uvolňování



*in vivo*. Cílem popisované studie bylo proto zvýšit rychlost uvolňování telmisartanu za využití LSS. Nejdříve se určila míra rozpustnosti léčiva v netěkavých rozpouštědlech za účelem stanovení přibližného objemu potřebného k dispergování léčivé látky v daném vehikulu (*Tabulka 2*). Následně bylo připraveno šest přípravků lišících se typem použitého rozpouštědla.<sup>35</sup>

*Tabulka 2 - Rozpustnost telmisartanu v rozpouštědlech a rozpouštěcích médiích o různém pH*

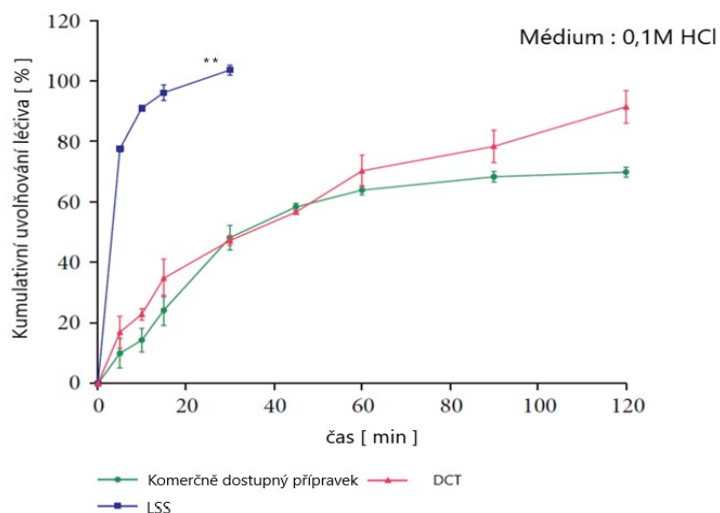
ROZPOUŠTĚDLO	ROZPUSTNOST [mg/ml]
<b><i>Polysorbát 20</i></b>	4,20 ± 0,61
<b><i>Polysorbát 80</i></b>	5,50 ± 0,45
<b><i>PEG 200</i></b>	9,20 ± 0,86
<b><i>PEG 400</i></b>	8,80 ± 0,22
<b><i>PG</i></b>	3,20 ± 0,90
<b><i>Transcutol HP</i></b>	6,10 ± 0,42

Zhotovené tablety se podrobily lékopisným zkouškám jako je obsahová stejnoměrnost, mechanická pevnost, doba rozpadu a oděr. LSS s Transcutolem HP, PG, PEG 200 a PEG 400 vyhovovaly limitům obsahové stejnoměrnosti indického lékopisu (85–110 %), zatímco LSS s polysorbátem 20 a polysorbátem 80 nesplňovaly tyto limity.<sup>35</sup>

Všechny vzorky tablet vyhovovaly ve zkoušce na oděr. Dále pak LSS s Transcutolem HP, PG a polysorbátem 80 měly přijatelnou pevnost (3–4 kg/cm<sup>2</sup>), oproti LSS s PEG 400 a polysorbátem 20, které měly pevnost menší než 2 kg/cm<sup>2</sup>. Při zkoušce měření doby rozpadu se zjistilo, že LS přípravek s Transcutolem HP se rozpadl během 1,2 minut a ostatní až za 3–5 minut. Delší čas desintegrace zpomalí uvolňování léčiva z lékové formy, proto tyto přípravky ve studii nebyly dále použity. LSS s Transcutolem HP byly zvoleny jako optimální k další charakteristice.<sup>35</sup>

Rozpustnost telmisartanu se snižuje s rostoucím pH, proto se *in vitro* disoluční studie provedly v pufrch s vyšším pH (acetátový pH=4,5 a fosfátový pH=7,4). Optimalizovaný LS přípravek se porovnával se samotnou krystalickou látkou a komerčně dostupným produktem. Ve všech typech prostředí se telmisartan lépe uvolňoval z LSS oproti ostatním přípravkům.<sup>35</sup>

Disoluční profil LSS s Trascutolem HP se také porovnával s klasickými přímo lisovanými tabletami (DCT), které měly stejné složení s výjimkou netěkavého rozpouštědla (Obrázek 4). Sledoval se přínos netěkavého rozpouštědla na zvýšení rychlosti rozpouštění léčivé látky. Uvolňování z DCT ve srovnání s LSS bylo pouze 44 % za 30 minut. Což jasně dokazuje zlepšení disolučního profilu telmisartanu v důsledku přítomnosti netěkavého rozpouštědla.<sup>35</sup>



Obrázek 4 – Disoluční profily telmisartanu v pH 1,2

### ***LSS s obsahem ketokonazolu***

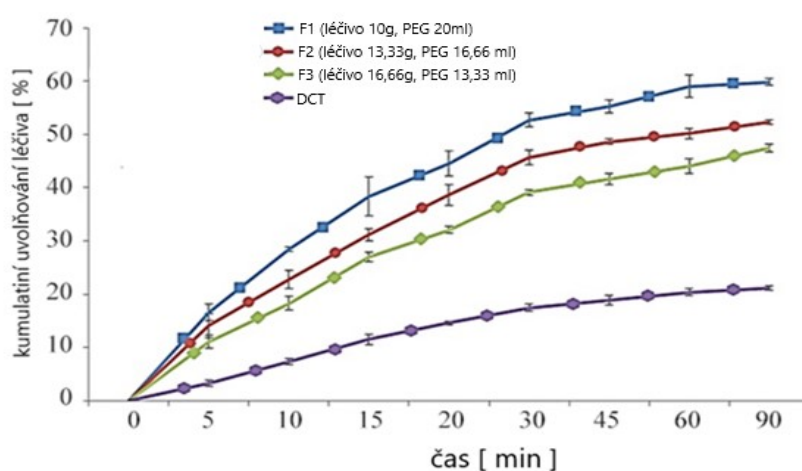
Ketokonazol (KCZ) patří mezi antimykotika z podskupiny azolů se širokým spektrem, která ovlivňují funkci cytochromu P-450, a tím brání tvorbě ergosterolu. Nedostatek ergosterolu v membráně vede k úhynu buňky, účinek ketokonazolu je tedy fungicidní, a využívá se proto k léčbě systémových mykóz.<sup>36</sup>

Ketokonazol je léčivá látka spadající do třídy BCS II. s biologickou dostupností okolo 19–21 %. Jedná se o látku nerozpustnou ve vodě, snadno rozpustnou v dichlormethanu a dobře rozpustnou v methanu.<sup>37,17</sup>

Cílem studie Molaei et al. bylo zvýšit rychlost rozpouštění KCZ za použití techniky kapalina v pevné fázi s využitím MCC (nosič), koloidního oxidu křemičitého (obalovací materiál), PEG 400 (netěkavé rozpouštědlo) a PVP (pomocná přísada). V přípravcích zhotovených v rámci studie se měnil poměr léčiva k rozpouštědлу

při stejných koncentracích práškových excipientů a PVP. Výsledky disoluční zkoušky v SGF o pH 1,2 se porovnávaly s přímo lisovanými tabletami.<sup>17</sup>

Všechny testované LSS vykazovaly rychlejší uvolňování léčiva v porovnání s klasickými tabletami připravenými přímým lisováním. Navíc bylo zjištěno, že zvyšující se koncentrace účinné látky nebo snižující se koncentrace PEG 400 v LSS vede ke zpomalení uvolňování léčiva (*Obrázek 5*). Studie stability neprokázaly žádné změny v parametrech tablet během jejich uchování po dobu 6 měsíců při 40 °C a 75 % vlhkosti.<sup>17</sup>



Obrázek 5 – Uvolňování KCZ z DCT a LSS formulací

### ***LSS s obsahem loperamidu***

Loperamid se řadí mezi tzv. antimotilika, která zpomalují peristaltiku střev, a tím působí proti střevním potížím. Loperamid je agonista opioidních receptorů a působí na  $\mu$ -receptorech, které se nacházejí v myenterickém plexu tlustého střeva. Využívá se k různým typům průjemových stavů.<sup>38</sup>

Tato léčivá látka spadá podle biofarmaceutické klasifikace léčiv do třídy BCS II. (nízká rozpustnost, vysoká permeabilita). Loperamid je těžce rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v methanolu a dobře rozpustný v lihu 96 %. Biologická dostupnost loperamidu je velmi nízká okolo 0,3 %, zatímco vazba na proteiny vysoká okolo 97 %.<sup>37,39</sup>

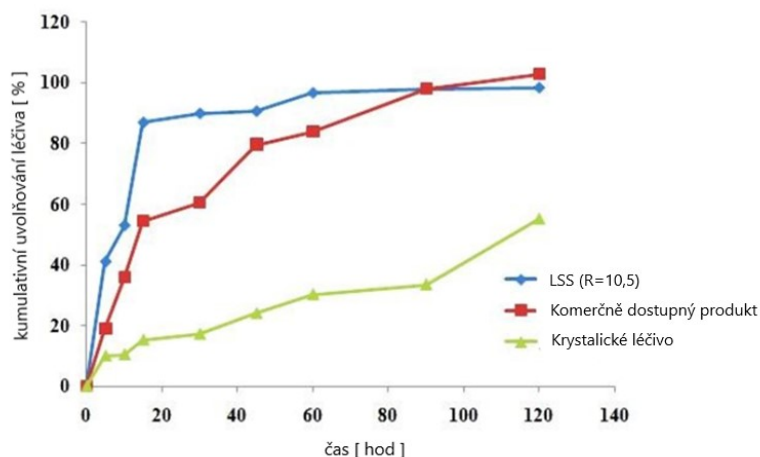
Cílem studie Wenkateswarlu et al. bylo zajistit rychlejší uvolňování léčivé látky z LS matrice.<sup>39</sup>

Pro převedení léčiva do kapalné podoby se použil PG, který byl vybrán na základě nejvyšší schopnosti rozpouštět loperamid (*Tabulka 3*). Jako nosič se zvolil Avicel® PH-102, zatímco Aerosil® a sodná sůl glykovaného škrobu (SSG) se použily jako obalovací materiál a superrozvolňovadlo. Jednotlivé vzorky se od sebe lišily v poměru MCC a Aerosilu®.<sup>39</sup>

*Tabulka 3 – Rozpustnost loperamidu v jednotlivých rozpouštědlech*

ROZPOUŠTĚDLO	ROZPUSTNOST [mg/ml]
<b><i>Polysorbát 20</i></b>	71,63 ± 2,12
<b><i>Polysorbát 80</i></b>	75,86 ± 2,38
<b><i>PEG 200</i></b>	68,12 ± 1,84
<b><i>PEG 400</i></b>	70,14 ± 1,92
<b><i>PEG 600</i></b>	81,27 ± 1,27
<b><i>PG</i></b>	149,65 ± 1,38

Výsledky hodnocení tablet ukázaly, že přípravky s vyšším obsahem nosiče vykazovaly vyšší pevnost. Pro disoluční zkoušku pak byly vybrány LSS s nejrychlejším rozpadem, což byly LSS s poměrem MCC a Aerosilu® R=10,5. Disoluční test v pufru o pH 1,2 ukázal, že se uvolňování účinné látky zvýšilo z 9,99 % až na 86,81 % díky jejímu zpracování do podoby LSS. LSS vykazovaly rychlejší uvolňování nejen v porovnání se samotnou krystalickou látkou, ale také s komerčně dostupným přípravkem (*Obrázek 6*). Na základě těchto výsledků je možné předpokládat, že LSS vyvolají rychlý terapeutický účinek během krátké doby v porovnání se v současné době dostupnými přípravky. Navíc se u LSS neprokázaly žádné významné interakce mezi léčivem a pomocnými látkami a zkoušky na stabilitu neprokázaly žádné změny v pevnosti, době rozpadu a oděru.<sup>39</sup>



Obrázek 6 – Rozpouštěcí profily přípravků

### 2.3.2. Prodloužené uvolňování léčiva

Přípravky LSS se dají využít nejen pro zvýšení rychlosti rozpouštění a následně zvýšení BD ve vodě špatně rozpustných léčivých látek, ale také k získání přípravků s prodlouženým uvolňováním léčiva. Tyto formy jsou ve farmakoterapii, čím dál více využívané díky řadě výhod, mezi které patří nižší frekvence dávkování, vyšší bezpečnost, ekonomičnost, vyšší snášenlivost, vyšší pohodlí a s tím spojená compliance pacienta.<sup>18,19,40</sup>

K dosažení prodlouženého uvolňování bylo vyvinuto několik metod např.: potahování speciálními filmotvornými látkami nebo zabudování léčiva do hydrofobních nosičů. Jednou z nových metod k prodloužení uvolňování dobře rozpustných léčivých látek jsou i LSS.<sup>18,19,40</sup>

#### ***LSS s obsahem propranololu-hydrochloridu***

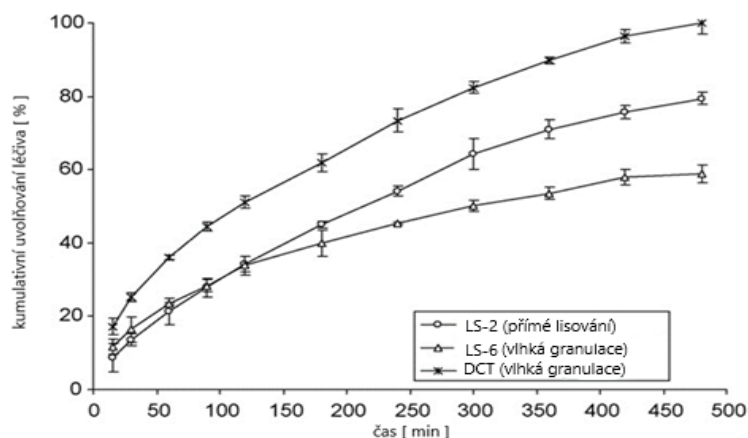
Propranolol-HCl je  $\beta$ -adrenergní inhibitor, jinými slovy kompetitivní inhibitor katecholaminu na  $\beta$ -receptorech. Pro svoje antihypertenzní a antiarytmické vlastnosti je využíván v širokém měřítku.<sup>41</sup>

Jedná se o látku dobře rozpustnou ve vodě i v ethanolu 96 % a snadno rozpustnou v ethanolu 60 %.<sup>37</sup> Poločas rozpadu propanolol-HCl je 3–6 hodiny, proto je u něj vhodné zpomalit uvolňování z lékové formy, např. pomocí LSS.<sup>40</sup>

Pro studii se připravily tablety, ve kterých se jako rozpouštědlo použil polysorbát 80. Jako retardační složka a zároveň nosič byly použity Eudragit® RL a RS. Tablety obsahovaly také oxid křemičitý, který sloužil jako obalovací materiál. Získané LS tablety se porovnávaly s klasickými přímo lisovanými tabletami.<sup>40</sup>

Hodnocení rozpustnosti propranololu-HCl ve vybraných rozpouštědlech (PG, PEG 200 a 400, glycerol a polysorbátu 80) ukázalo, že nejnižší rozpustnost vykazuje léčivá látka v polysorbátu 80. Protože cílem bylo prodloužit uvolňování, byl jako netěkavé rozpouštědlo v této studii použit právě polysorbát 80.<sup>40</sup>

Při porovnávání Eudragitu® RL a RS jako nosiče se propranolol-HCl více uvolňoval z tablet obsahující Eudragit® RL než Eudragit® RS. To se děje z důvodu, že Eudragit® RL má hydrofilnější povahu a voda do něj může volněji pronikat, což má za následek vyšší a snadnější uvolňování léčivé látky z matrice. Pro zvýšení retardačních vlastností se proto použila metoda vlhké granulace. Při použití vlhké granulace se výsledky změnily a pomalejší uvolňování bylo prokázáno u LS tablet s obsahem Eudragitu® RL (*Obrázek 7*). Hlavní roli v dosažení pomalejšího uvolňování zde však hraje přítomnost polysorbátu 80, který zde funguje jako tzv. změkčovadlo. Změkčovadla dokáží snížit teplotu skelného přechodu ( $T_g$ ) polymeru a zvýšit jeho flexibilitu ovlivněním intermolekulárních vazeb v polymerním řetězci. Právě snížení teploty skelného přechodu polymeru vede k prodlouženému uvolňování léčiva. Při teplotě nad  $T_g$  dochází k lepší koalescenci polymerních částic a tvoří se jemná síť s nízkou porézností. Léčivá látka je tak obklopena sítí polymeru a uvolňuje se z matrice pomaleji.<sup>40</sup>



Obrázek 7 – Vliv metody přípravy na uvolňování léčiva

### ***LSS s obsahem venlafaxinu***

Venlafaxin je antidepresivum působící mechanismem inhibice zpětného vychytávání převážně serotoninu a v menší míře i noradrenalinu. Účinek je srovnatelný s tricyklickými antidepresivy, avšak s méně nežádoucími účinky a tím bezpečnější terapií.<sup>42</sup>

Venlafaxin má krátký biologický poločas, proto se musí užívat 2–3 x denně pro udržení plazmatické hladiny a účinnosti léčiva. Rozpustnost venlafaxinu ve vodě je 572 mg/ml, rozdělovací koeficient oktanol:voda je 0,43 a hodnota pKa = 9,2.<sup>18</sup>

Cílem studie Khanfara et al. bylo připravit tablety s prodlouženým uvolňováním a definovat faktory, které toto prodloužené uvolňování zapříčiní a ovlivňují. Z tohoto důvodu byla pro přípravu LSS použita různá rozpouštědla, různé typy nosičů, měnila se koncentrace léčiva v systému i poměry nosiče a obalovacího materiálu.<sup>18</sup>

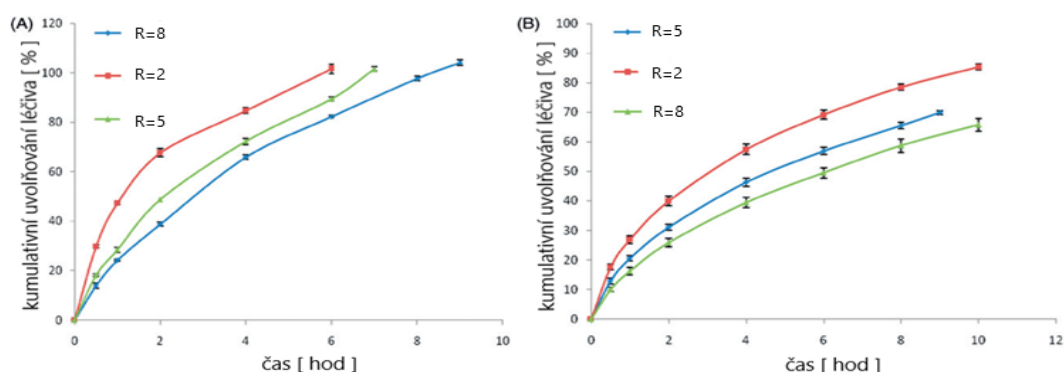
Na začátku studie se zjišťovala rozpustnost venlafaxinu-HCl v různých rozpouštědlech (polysorbátu 80, PEG 400, PG). Venlafaxin-HCl se nejhůře rozpouštěl v polysorbátu 80. Cílem studie bylo prodloužit uvolňování léčivé látky, proto byl jako rozpouštědlo vybrán polysorbát 80. Důležitým faktorem polysorbátu 80 je jeho

změkčovací účinek, pomocí kterého dokáže snížit teplotu skelného přechodu ( $T_g$ ) polymerního nosiče. Při lisovacím procesu dochází k překročení  $T_g$  a polymerní matrice získává jemnější síť s nižší porézností. Síť obklopuje léčivou látku a omezuje její uvolňování.<sup>18</sup>

Při hodnocení vhodného nosiče se zjistilo, že LS tablety s obsahem Avicelu® PH 101 jako nosiče a HPMC jako retardačního činidla dokázaly prodloužit uvolňování léčivé látky až na 12 hodin, zatímco LS tablety s obsahem Eudragit® RS PO jako nosiče pouze na 9 hodin. Tento rozdíl vzniká díky přítomnosti HPMC po styku s médiem rychle bobtná a tvoří gelovou vrstvu na povrchu matrice, která zpomaluje uvolňování venlafaxinu-HCl.<sup>18</sup>

Koncentrace léčiva v přípravku je dalším důležitým parametrem ovlivňující uvolňování léčivé látky. Khanfar et al. ve studii zjistili, že u obou nosičů vykazovaly LS přípravky s 30 % venlafaxinu pomalejší uvolňování oproti LS přípravky s 40 % a 50 % koncentrací.<sup>18</sup>

Dalším parametrem bylo hodnocení poměru nosiče a obalovacího materiálu ( $R$ ). U obou nosičů bylo prokázáno, že uvolňování z LSS se snižuje s vyšší hodnotou  $R$ . Nejpomalejší uvolňování vykazovaly přípravky s poměrem  $R=8$  a nejrychlejší s  $R=2$ . Přípravky s vysokou hodnotou  $R$  obsahuje větší množství nosiče oproti obalovacímu materiálu, zpomalení je zapříčiněno pomalou difúzí kapalného léčiva vysokým množstvím porézního nosiče a také díky přítomnosti HPMC v LSS, která jak již bylo řečeno výše rychle bobtná a tvoří gelovou vrstvu na povrchu nosiče (Obrázek 8).<sup>18</sup>



Obrázek 8 - Vliv změny poměru  $R$  na uvolňování léčiva z přípravků obsahující jako nosič  
A) Eudragit® RS PO, B) Avicel®



K hodnocení vlivu změny pH disolučního media na uvolňování léčivé látky z přípravku se použily pouze dva LS přípravky s polysorbátem 80 a hodnotou R rovnou 8, lišící se typem nosiče (Avicel® PH 101 a Eudragit® RS PO), které v předešlých zkouškách vykazovaly nejlepší retardační schopnosti. Byla použita media o pH 1,2 a 6,8. Podle hodnoty pKa venlafaxinu lze usuzovat, že v kyselém prostředí se zvýší jeho rychlost uvolňování. Při provedení zkoušky došlo pouze k mírnému zvýšení uvolňování, a to jen u LS-8 díky ionizaci kvartérního amoniaku Eudragitu® RS PO, což zvýšilo prostupnost polymeru. Tento nárůst však velmi výrazný, a proto lze konstatovat, že LS přípravky dokáží minimalizovat vliv pH na rychlost uvolňování venlafaxinu.<sup>18</sup>

### ***LSS s obsahem tramadolu***

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum, které patří mezi neselektivní agonisty opioidních receptorů. Dále působí přes mechanismus zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvyšování uvolňování serotoninu, což přispívá k analgetickému účinku. Na rozdíl od morfinu nezpůsobuje útlum dechového centra a méně ovlivňuje GIT.<sup>43</sup>

Podle biofarmaceutického klasifikačního systému spadá tramadol do třídy BCS I. (vysoká rozpustnost i prostupnost). Biologický poločas tramadolu je v rozmezí 5–8 hodin a jeho biologická dostupnost se pohybuje v průměru okolo 68 %.<sup>44</sup>

Ve studii zabývající se zpracováním tramadolu do podoby LSS s proslouženým uvolňováním se připravily tablety s obsahem propylenglykolu (rozpouštědlo), Avicelu® PH 102 (nosič), Aerosilu® 200 (obalovací materiál) a HPMC (retardační složka).<sup>19</sup>

Výsledky hodnocení pak ukázaly, že čím vyšší je koncentrace léčiva v disperzi, tím je míra uvolňování léčivé látky nižší. Také navýšení množství Aerosilu® 200 a HPMC v tabletě vede ke zpomalení uvolňování tramadolu. Oproti komerčně dostupným tabletám vykazovaly LSS pomalejší uvolňování.<sup>19</sup>

### 2.3.3 Orálně dispergovatelné tablety

Orálně dispergovatelné tablety (ODT) jsou pevné lékové formy, které se po podání do dutiny ústní ihned rozpadají nebo rozpouštějí díky kontaktu se slinami. Díky tomu dochází k rychlému vstřebávání léčiva přímo přes bukalní sliznice, hltan, jícen nebo další úseky GIT. ODT jsou vhodnou lékovou formou pro pacienty se zhoršenou schopností polykat, proto jsou využívány převážně v pediatrii a geriatrii. Tím, že se ODT okamžitě rozpadají a vstřebávají, dokáží vyvolat rychlý nástup účinku, což je potřebné například u hypertenzní krize či svalových křečích. Hlavní výhodou ODT je jejich vstřebání v předním úseku GIT před žaludeční absorpcí, částečně tak obchází efekt prvního průchodu jater (first-pass efekt), a tím vykazují vyšší biologickou dostupnost. Mezi další výhody patří přesné dávkování, vyšší compliance pacienta, snadná výroba a dobrá stabilita.<sup>45,56</sup>

#### *LSS s obsahem nifedipinu*

Nifedipin je blokátor kalciových kanálů I. generace, který se však svou strukturou řadí mezi dihydropyridiny. Využívá se k léčbě onemocnění jako je hypertenze, angina pectoris a Raynaudův syndrom.<sup>47</sup>

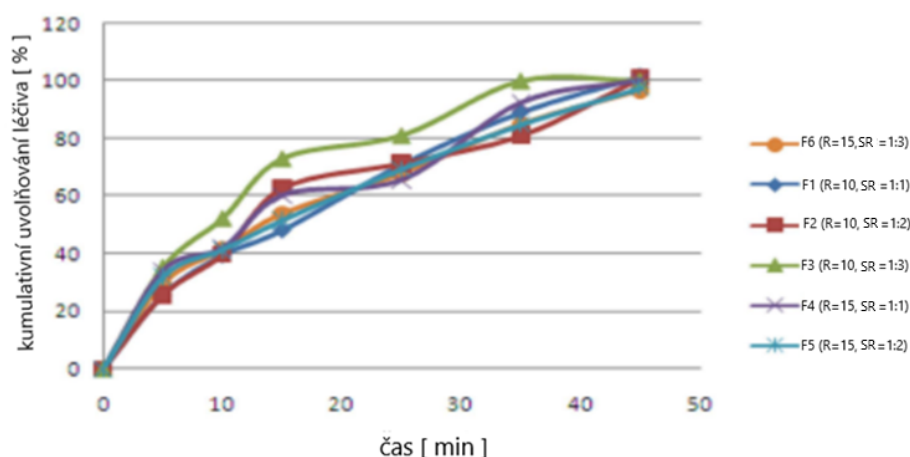
Nifedipin se řadí mezi léčiva BCS třídy II., kvůli jeho nízké rozpustnosti. Jedná se o nepolární sloučeninu, která se zcela absorbuje z GIT. Systémová dostupnost po absorpci z GIT je pouze okolo 45–46 % kvůli jeho výrazné metabolizaci v játrech. Z toho důvodu je výhodné jej zpracovat do podoby ODT a obejít tak do jisté míry first-pass efekt.<sup>47</sup>

Cílem studie bylo zvýšit rychlost rozpouštění prakticky nerozpustného nifedipinu a urychlit nástup účinku přípravou ODT. Ve studii se zkoumala vhodnost kombinace liquidsolid systémů a co-procesovaných pomocných látek (spolu zpracovaných pomocných látek, CE).<sup>47</sup>

Vytvořily se tablety s obsahem PEG 400, který se prokázal jako nejvhodnější kapalně vehikulum, MCC<sup>®</sup> PH 102 (nosiče), Aerosilu<sup>®</sup> 200 (obalovací materiál) a krosповidonu v kombinaci se sodnou solí kroskarmelozy zastávající roli

superdezintegrantů. V přípravcích se měnil  $L_f$  (absorpční faktor),  $R$  (poměr práškových excipientů) a poměr superdezintegrantů (SR, superdezintegrant ratio).<sup>47</sup>

Ze šesti vzorků tablet použitých při studii vykazoval nejvyšší rychlost uvolňování nifedipinu přípravek s poměrem práškových excipientů  $R=10$  a poměru superdezintegrantů 1:3 (Obrázek 9). Jedná se tedy o optimální kombinaci, která uvolňuje léčivo nejrychleji, a tím vyvolá maximální účinek léčivé látky.<sup>47</sup>



Obrázek 9 – Disoluční profily přípravků s nifedipinem

Pomocí LSS a CE se povedlo připravit ODT a zlepšit rychlostí rozpouštění prakticky nerozpustného nifedipinu. Kombinace LSS a společně zpracovaných superdezintegrantů je slibnou strategií pro zlepšení rozpustnosti prakticky nerozpustných léčiv a přípravu pevných lékových forem s okamžitým uvolňováním.<sup>47</sup>

### ***LSS s obsahem chlorzoxazonu***

Chlorzoxazon (CLZ) je centrálně působící muskuloskeletární relaxans se sedativními účinky, který se využívá k léčbě svalových křečí. Chlorzoxazon inhibuje svalovou křeč primárně na úrovni míchy a subkraniální oblasti mozku. Nejčastěji se podává společně v kombinaci s analgetiky.<sup>48</sup>

Po perorálním podání se CLZ úplně vstřebá a rychle metabolizuje v játrech na metabolit, který má malou nebo žádnou svalovou relaxační aktivitu. Cílem studie bylo vytvořit ODT, které se rychle vstřebají přímo do systémového oběhu a obejde se tak metabolismus prvního průchodu játry, a tím zvýší BD léčivé látky a urychlí nástup účinku.<sup>48</sup>

Orálně dispergovatelné tablety s obsahem CLZ se připravily dvěma způsoby, a to pomocí LS techniky a využití co-procesovaných excipientů. LS tablety obsahovaly Avicel® PH 101 jako nosič a Microcelac® 100, Cellactosu® 80, Aerosil® 200 jako obalovací materiály. CE tablety obsahovaly Pharmaburst® 500, Starlac®, Pearlitol flash®, Prosolv® ODT a F-melt®.<sup>48</sup>

*In vivo* studie na šesti dobrovolnících ukázaly, že z CE tablety se léčivá látka uvolnila za  $19,779 \pm 0,810$  s, zatímco z LSS za  $18,105 \pm 0,423$  s. Dobrovolníci však hodnotili CE-ODT jako chutnější, díky čemuž se tato technika jeví jako výhodnější v porovnání s LSS.<sup>48</sup>

### ***LSS s obsahem felodipinu***

Felodipin patří do skupiny blokátorů vápníkových kanálů, používá se jako vazodilatans a antihypertenzivum. Jedná se o blokátor vápníkových kanálů II. generace, tedy dihydropyridinového typu, který se vyznačuje vyšší vaskulární selektivitou.<sup>49</sup>

Léčivo je vysoce lipofilní, a řadí se tedy do třídy BCS II., kvůli jeho nízké rozpustnosti ve vodě a vysoké prostupnosti přes biologické membrány.<sup>50</sup> Felodipin je prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v acetonu v ethanolu nebo v methanolu.<sup>37</sup> Jedná se o léčivo s BD okolo 15 %, které se vysoce váže (99 %) na plazmatické bílkoviny.<sup>49</sup>

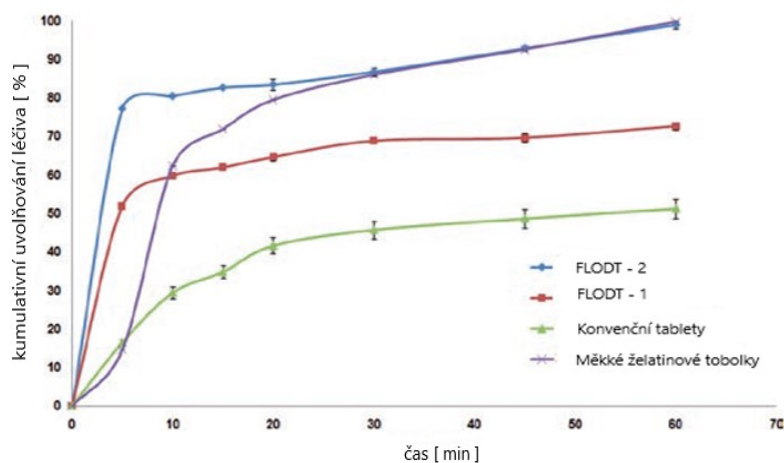
Cílem studie Basalious et al. byla příprava a optimalizace liquisolid tablet se zvýšenou rychlostí uvolňování, a tím i absorpcí. LS práškové směsi, které vykazovaly přijatelné tokové vlastnosti, se lisovaly do podoby ODT. U tablet byla provedena *in vivo* studie farmakokinetiky u lidských dobrovolníků porovnávající za stejných

podmínek ODT s obsahem felodipinu a měkké želatinové tobolky naplněné roztokem léčivé látky v PEG 400.<sup>51</sup>

Pro optimalizaci liquisolid systémů obsahující felodipin s vhodnými tokovými vlastnostmi a zvýšeným uvolňováním se vyrobilo celkem 24 přípravků lišících se v 5 parametrech.<sup>51</sup>

- kapalné vehikulum (PG nebo PEG 400)
- typ nosiče (Prosolv<sup>®</sup> nebo MCC PH 102)
- typ obalovacího materiálu (Aerosil<sup>®</sup> nebo Aeroperl<sup>®</sup>)
- koncentrace léčiva (10 % nebo 20 %)
- poměr nosiče a obalovacího materiálu (10 či 20)

Po optimalizaci byla LS prášková směs obsahující PEG 400 jako kapalné vehikulum, Prosolv<sup>®</sup> jako nosič, 10 % koncentraci léčiva, Aerosil jako obalovacího materiál a poměr excipientů 20 stlačena do podoby ODT (FLODT-2). Farmakokinetické studie *in vivo* s lidskými dobrovolníky prokázaly zvýšenou rychlost rozpouštění FLODT-2 oproti měkkým želatinovým tobolkám a FLODT-1, které se lišily použitým nosičem – MCC PH 102 (Obrázek 10).<sup>51</sup>



Obrázek 10 – Rychlost uvolňování felodipinu z přípravků

Podařilo se tedy získat práškovou směs obsahující felodipin s přijatelnými tokovými vlastnostmi a z takové směsi připravit ODT se zvýšenou rychlostí

uvolňování. Optimální forma ODT vykazovala významný nárůst rychlosti uvolňování léčivé látky oproti uvolňováním z měkkých želatinových tobolek. Z farmakokinetické studie *in vivo* vyplývá, že optimální forma ODT je účinná pro zvládnutí hypertenzní krize díky zvýšené rychlosti uvolňování a rychlé absorpce felodipinu přes bukalní sliznici.<sup>51</sup>

### 3. Experimentální část

#### 3.1 Použité suroviny

Suroviny, které se použily v rámci experimentální práce a jejich funkce, výrobce a číslo šarže jsou uvedeny v *Tabulce 4*.

*Tabulka 4 – Použité suroviny, jejich výrobce a číslo šarže*

Surovina	Neusilin® US2	Makrogol 200
Funkce v tabletě	nosič	netěkavé rozpouštědlo
Název výrobce	Fuji Chemicals Industry Co., Ltd.	Sigma-Aldrich
Číslo šarže	610030	BCBQ9739V

#### ***Makrogol 200***

Obecně jsou makrogoly (polyethylenglykoly) směsí oligomerů nebo polymerů, které vznikají polymerací ethylenoxidu, s obecným vzorcem  $\text{H}-(\text{OCH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ , kde  $n$  označuje průměrný počet ethylenových skupin ve sloučenině. Typ makrogolu je definován číslem, které udává průměrnou relativní molekulovou hmotnost, podle toho jsou to buď kapaliny, nebo nízkotající tuhé látky.<sup>37</sup>

Makrogol 200, který byl použit v této diplomové práci jako netěkavé rozpouštědlo, patří do skupiny kapalných makrogolů. Jedná se o čistou bezbarvou nebo téměř bezbarvou viskózní kapalinu, která je velmi dobře mísitelná s bezvodým ethanolem a acetonem, ale prakticky nemísitelná s mastnými oleji.<sup>37</sup>

### ***Neusilin® US2***

Neusilin je komerční označení pro magnesium aluminometasilkát, který je dostupný ve formě jemného bílého prášku nebo granulátu. Díky jeho výborným fyzikálně-chemickým vlastnostem se používá ke zlepšení kvality tablet a tokových vlastností prášků.<sup>52,53</sup>

Neusilin® US2 (NUS 2) je nejznámějším komerčně dostupným typem, který je vyráběn sprejovým sušením, díky čemuž má velký specifický povrch (až 300 m<sup>2</sup>/g), nadprůměrnou absorpční kapacitu (až 3,4 ml/g), vysokou pórovitost, dobré tokové a lisovací vlastnosti.<sup>52,53</sup>

## **3.2 Použité přístroje**

### ***Analytické váhy***

Typ: A&D HR-20

Země výroby: Japonsko

### ***Mísící krychle***

Typ: EREKA® GmbH, D-63150 AR 401

Země výroby: Německo

### ***Rotor mísící krychle***

Typ: EWEKA® GmbH, D-63150: UG

Země výroby: Německo

### ***Laboratorní váhy***

Typ: KERN & SOHN GmbH 573

Země výroby: Německo



#### ***Zařízení na lisování tablet***

Typ: Zwick Roell Kollmorgen® Seidel GmbH&Co.KG 6SM 57M-4.000-09-G-6R-HA

Země výroby: Německo

#### ***Zařízení na měření pevnosti, výšky a šířky tablety***

Typ: DR.SCHLEUNIGER® PHARMATRON, Tablet Tester 8M

Místo výroby: Švýcarsko

#### ***Friabilátor***

Typ: SOTAX® FT2

Země výroby: USA

#### ***Heliový pyknometr***

Typ: Micromeritics® AccuPyc 10-cc II 1340 Gas Pycnometer

Země výroby: USA

#### ***Zařízení na měření rozpadu tablet***

Typ: ERWEKA® GmbH D-63150, ZT 301

Země výroby: Německo

### **3.3 Použité metody**

#### **3.3.1 Příprava liquisolid směsí a tablet**

Tři liquisolid směsi lišící se obsahem rozpouštědla makrogolu 200 (*Tabulka 5*) se připravily prostým smísením rozpouštědla a nosiče (NUS2) v nerezové třence. Tato směs se následně přesítovala přes síto o velikosti ok 1 mm, a poté se vložila do mísící krychle, kde se homogenizovala po dobu 10 minut při rychlosti 17 otáček za minutu. Po vyjmutí z mísící krychle se směs opět přesítovala přes síto o velikosti ok 1 mm.

Tabulka 5 – Složení LS směsí

	55 % PEG 200	60 % PEG 200	65 % PEG 200
<b>PEG 200 [g]</b>	55	60	65
<b>Neusilin® US2 [g]</b>	100	100	100

Ze všech tří směsí se poté připravily tablety o hmotnosti  $200 \pm 1$  mg a průměru 9 mm šesti různými lisovacími silami (0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 a 3,0 kN). Průběh lisovacího procesu každé tablety byl hodnocen pomocí záznamu síla-dráha. Vzniklo tak 18 šarží po padesáti tabletách, které se nechaly nejméně jeden den odležet, než se hodnotily jejich vlastnosti.

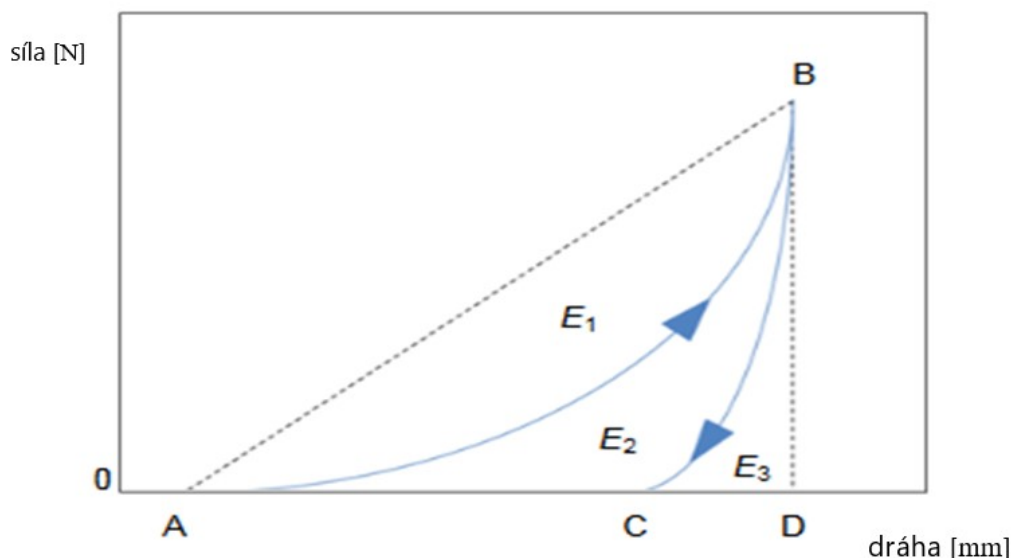
Vzniklé tablety se podrobily běžným lékopisným zkouškám, tj. zkoušce na hmotnostní stejnoměrnost, pevnost, oděr a zkoušce rozpadavosti tablet. Navíc byla u tablet stanovena výška, průměr a pyknometrická hustota.

### 3.3.2 Hodnocení lisovacího procesu

Lisování tablet je složitý proces skládající se z více fází, při kterém dochází k lisování částic nebo shluků částic do podoby pevných výlisků působením lisovací síly. Pro hodnocení průběhu procesu se využívá studium energií, které se uplatňují při vzniku tablety. Lisování tablet probíhá ve dvou krocích, a to komprese a relaxace tablety. Při kompresi dochází nejprve k předlisování, kdy se vytlačuje vzduch, částice se přeuspořádají a dochází k přímému kontraktu povrchů částic, poté nastává fáze elastické a plastické deformace. Elastická deformace je reverzibilní děj charakteristický zmenšením objemu částic. Při plastické deformaci dochází k tvorbě vazeb mezi částicemi a tvorbě kompaktního výlisku. Po fázi komprese následuje fáze relaxace, která začíná při ukončení působení lisovací síly a dochází během ní k nárůstu objemu tablety a mírnému snižování její pevnosti.<sup>54</sup>

Existuje několik metod používaných k vyhodnocení lisovacích procesů. Nejběžnější je metoda výpočtu energie ze záznamu síla-dráha. Při této metodě se

tabletovina lisuje v matici do dosažení nastavené lisovací síly, a poté se horní trn odlehčí a lisovací síla klesá na nulu. Na *Obrázku 11* je znázorněn celý energetický průběh lisovacího procesu, kde bod A znázorňuje moment, při kterém se horní trn dotkne tabletoviny v matici a bod B, ve kterém se přestane působit na výlisek lisovací silou. Po spojení bodu B pomocí dvou přímek s body A a D vzniknou 3 charakteristické plochy ( $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ).<sup>54</sup>



*Obrázek 11 – Průběh lisovacího procesu*

Hodnota  $E_1$  je energie předlisování neboli energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice. Druhá energie  $E_2$  je energie plastické deformace neboli energie akumulovaná v tabletě a poslední  $E_3$  vyjadřuje energii elastické deformace neboli energii, která se uvolní z tablety při relaxaci tablety. Součtem  $E_2$  a  $E_3$  dostaneme spotřebovanou energii při kompresi, označují se jako  $E_{lis}$ . Při sečtení všech tří energií dostaneme celkovou energii  $E_{max}$ , která je spotřebovaná při lisovacím procesu (*Rovnice 1*).

$$E_{max} = E_1 + E_2 + E_3 \quad (1)$$

Plasticitu (PI) lze vyjádřit jako poměr energie použité na výrobu tablet ( $E_2$ ) ku veškeré vložené energii ( $E_2 + E_3$ ). Vysoké hodnoty plasticity naznačují, že vstupní energie se využila k nevratné deformaci materiálu.<sup>54</sup>

### 3.3.3 Hodnocení tablet

#### *Hmotnostní stejnoměrnost*

Jedná se o jednoduchou, ale nezbytnou součást hodnocení tablet. Podstatou zkoušky je zjistit hmotnosti jednotlivých jednotek zkoušené lékové formy. Vypočítat odchylky od průměrné hodnoty a určit, zda jsou odchylky v povolených mezích. Podle Českého lékopisu (ČL) se zjišťuje hmotnost dvaceti náhodně vybraných tablet, z čehož maximálně dvě hmotnosti se můžou lišit od povolené odchylky (*Tabulka 6*) a žádné jednotlivé měření se nesmí lišit o více než dvojnásobek této povolené odchylky.<sup>37</sup>

*Tabulka 6 – Povolené odchylky hmotnosti LF povolené ČL*

<b>Průměrná hmotnost</b>	<b>Odchylka jednotlivých hmotností v %</b>
méně než 80 mg	10,0
více než 80 mg a méně než 250 mg	7,5
více než 250 mg	5,0

Postup: Náhodně se vybralo 20 z 50 zhotovených tablet a jednotlivě se zvážily na analytických vahách. Z naměřených hodnot se vypočítala průměrná hodnota a směrodatné odchylky.

#### *Pyknometrické stanovení hustoty tablet*

Podstatou zkoušky je stanovení objemu plynu vytlačeného za definovaných podmínek měřenými tabletami o známé hmotnosti a následným vypočítáním pyknometrické hustoty daných tablet.

Postup: Nejdříve se zvážila prázdná zkušební nádobka, která se následně naplnila tabletami z cca 80 % celkového objemu nádobky a před vložením do pyknometru se znovu zvážila. Hmotnost testovaného vzorku se zadala do přístroje, zkušební nádobka se řádně uzavřela a spustila se samotná zkouška. Měření každého

vzorku proběhlo pětkrát. Naměřené hodnoty se zaznamenaly a vypočítaly se průměrné hodnoty a směrodatné odchylky.

### ***Stanovení výšky, průměru a pevnosti***

Pomocí lékopisné zkoušky pro stanovení pevnosti tablet se určuje odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablet. Přístroj potřebný k této zkoušce se skládá ze dvou čelistí, z nichž jedna je pohyblivá a pohybuje se směrem k druhé čelisti. Rovné a hladké plochy čelisti jsou kolmé na směr pohybu.<sup>37</sup>

Postup: Zkouška se provedla u deseti tablet z každé šarže. Jednotlivé tablety se vložily do přístroje mezi dvě čelisti, kdy jedna z nich se pohybovala směrem k té druhé, a změřila se výška, průměr a pevnost tablet. Ze získaných hodnot se vypočítaly průměrné hodnoty a směrodatné odchylky a stanovila se radiální pevnost tablet (*Rovnice 2*).<sup>37</sup>

$$RP = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (2)$$

RP – radiální pevnost [MPa]

F – síla potřebná k rozdrčení tablet [N]

d – průměr tablet [mm]

h – výška tablet [mm]

### ***Oděr tablet***

Jako oděr se považuje poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za určitých podmínek, při kterých jsou tablety vystaveny vzájemnému narážení, odíráním či pádům, které narušují povrch tablet, a dochází k lámání nebo štěpení tablet. Za vyhovující výsledek se považuje oděr neobalených tablet do 1 %.<sup>37</sup>

Postup: Nejdříve se přibližně 6,5g tablet očistilo od prachu a přesně zvažilo pomocí analytických vah. Poté se tablety vložily do bubnu přístroje (friabilatoru), přesná váha testovaných tablet se zadala do přístroje a spustila se zkouška.

Po 100 otáčkách (rychlost otáčení 25 otáček/min) se tablety očistily od volného prachu a opět zvažily. Z hmotnosti před a po provedení zkoušky se určil oděr v procentech. Pokud byly tablety po zkoušce na oděr rozlomeny, nebo zde byly pozorovány zřetelné uštípnuté části, testované tablety zkoušce nevyhovovaly.

### ***Zkouška rozpadavosti tablet***

Zkouškou se zjišťuje, zda se tablety nebo tobolky rozpadnou za daných experimentálních podmínek v předepsané kapalině a během předepsané doby. Přístroj pro tuto zkoušku je závěsný košík, v němž je ve vertikální poloze symetricky umístěno šest trubic. Dolní konec trubic je uzavřený sítkou o velikosti ok 2,00 mm. Košík se vkládá do nádoby o daném objemu. Teplota tekutiny je vytemperovaná na  $37 \pm 2$  °C. <sup>37</sup>

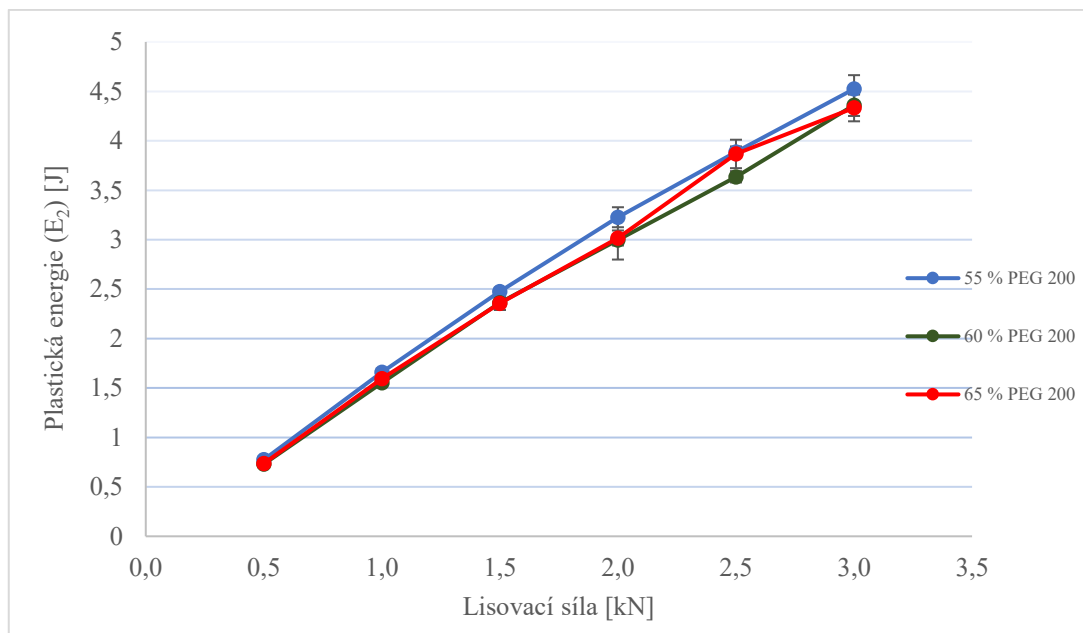
Postup: Nejdříve se předebrála vodní lázeň na  $37 \pm 2$  °C. Poté se do každé ze šesti trubic vložila jedna tableta a spustila se zkouška. Košíčky se ponořily do vodní lázně a přístroj zajistil vertikální pohyb košíčku. Zaznamenával se čas potřebný pro rozpad tablety. Pokud se žádná z tablet nerozpadla během jedné hodiny, byla zkouška ukončena.

## 4. Výsledky

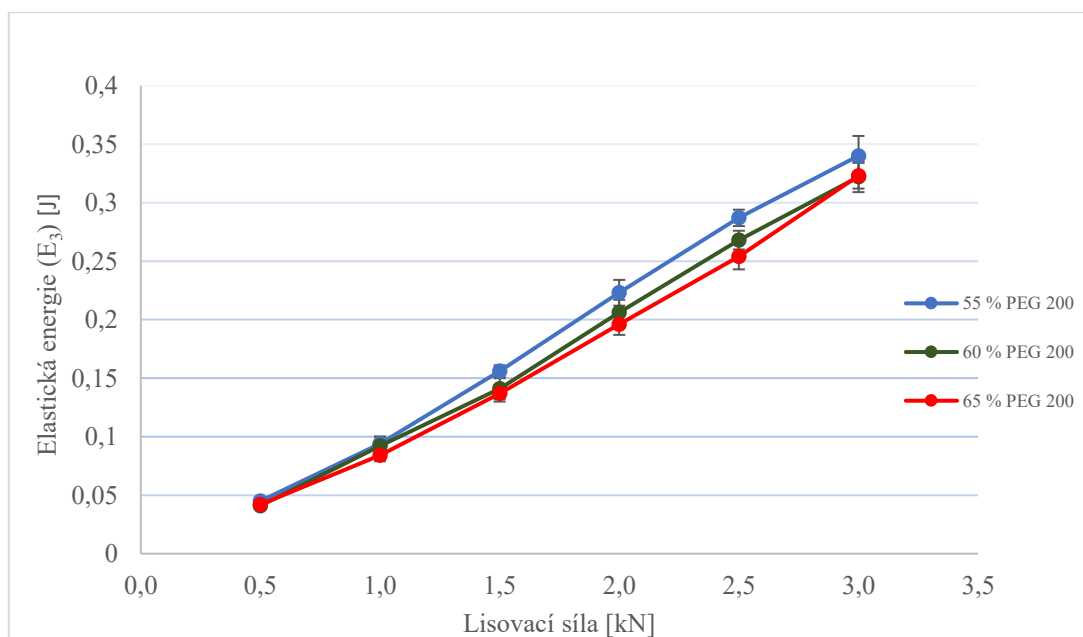
### 4.1 Hodnocení lisovacího procesu

Tabulka 7 – Viskoelastické vlastnosti tablet s narůstajícím množstvím rozpouštědla PEG 200 při vzrůstající lisovací síle

Lisovací síla [kN]	Množství PEG 200 [%]	E <sub>1</sub> [J]		E <sub>max</sub> [J]		E <sub>lis</sub> [J]		PI [%]	
		Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
0,5	55	0,716	0,037	1,54	0,04	0,82	0,02	94,54	0,32
	60	0,666	0,034	1,44	0,04	0,77	0,02	94,70	0,39
	65	0,631	0,027	1,41	0,04	0,78	0,02	94,61	0,35
1,0	55	1,842	0,109	3,60	0,12	1,76	0,03	94,62	0,38
	60	1,775	0,066	3,42	0,07	1,64	0,03	94,42	0,54
	65	1,636	0,072	3,31	0,06	1,68	0,04	94,99	0,39
1,5	55	3,381	0,108	6,01	0,10	2,63	0,04	94,08	0,23
	60	3,199	0,124	5,70	0,10	2,50	0,07	94,35	0,46
	65	3,050	0,094	5,54	0,06	2,49	0,06	94,48	0,38
2,0	55	4,929	0,234	8,38	0,21	3,45	0,10	93,54	0,39
	60	4,734	0,285	7,94	0,36	3,20	0,20	93,56	0,41
	65	4,505	0,142	7,72	0,12	3,21	0,07	93,90	0,38
2,5	55	6,854	0,173	11,03	0,19	4,17	0,06	93,11	0,17
	60	6,512	0,150	10,42	0,13	3,90	0,06	93,14	0,22
	65	5,982	0,326	10,10	0,36	4,12	0,14	93,83	0,37
3,0	55	8,594	0,408	13,46	0,48	4,86	0,14	93,00	0,39
	60	8,003	0,354	12,69	0,33	4,68	0,10	93,11	0,39
	65	7,916	0,322	12,57	0,30	4,66	0,13	93,05	0,36



Obrázek 12 – Závislost plastické energie na lisovací síle tablet s odlišným množstvím rozpouštědla PEG 200



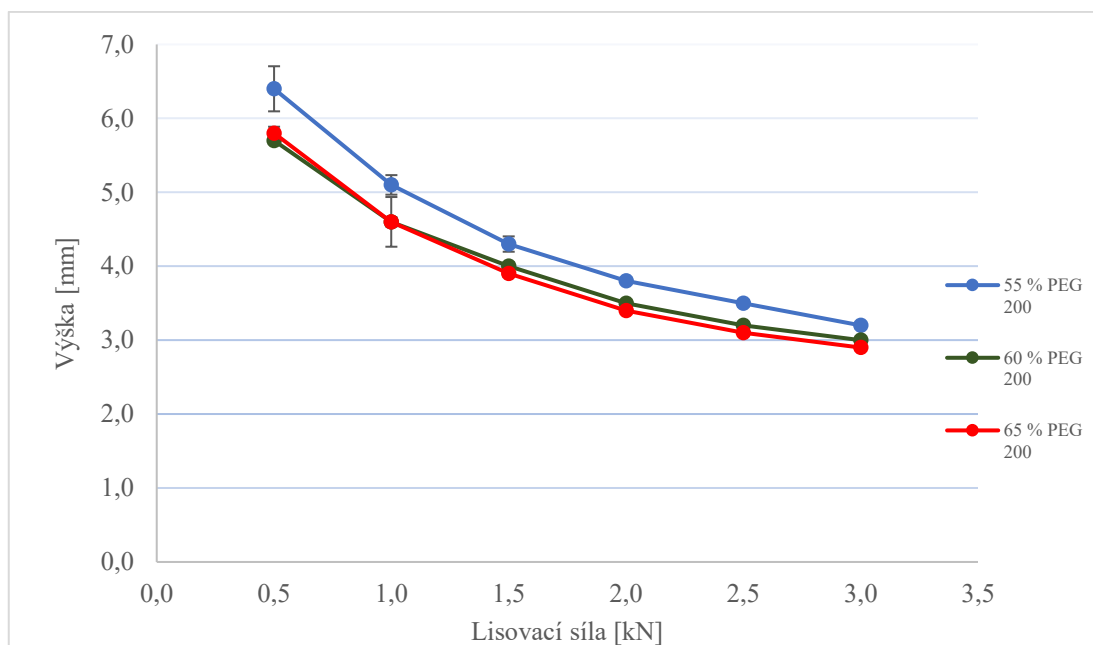
Obrázek 13 – Závislost elastické energie na lisovací síle tablet s odlišným množstvím rozpouštědla PEG 200



## 4.2 Hodnocení parametrů tablet

Tabulka 8 – Průměrné hodnoty hmotnosti a pyknometrické hustoty tablet při vzrůstající lisovací síle tablet s odlišným množstvím rozpouštědla PEG 200

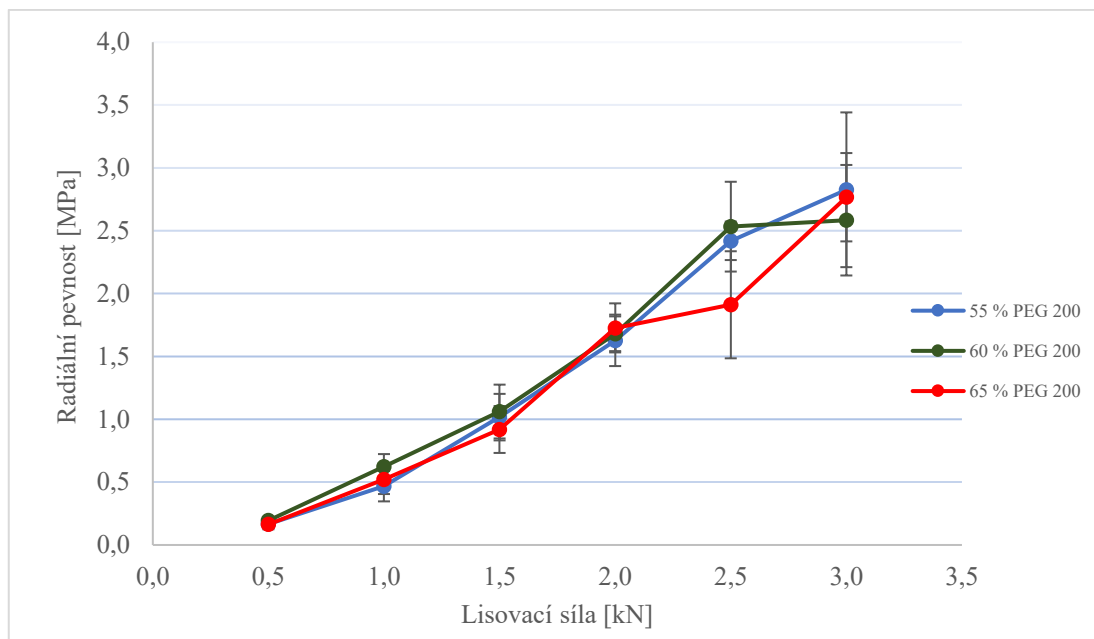
Lisovací síla [kN]	Množství PEG 200 [%]	Hmotnost [mg]		Pyknometrická hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	
		Průměr	SD	Průměr	SD
0,5	55	202,2	1,5	1,6806	0,0007
	60	203,4	1,4	1,6459	0,0007
	65	205,0	2,0	1,6132	0,0004
1,0	55	201,0	1,6	1,6649	0,0003
	60	204,9	0,5	1,6444	0,0006
	65	204,8	0,9	1,6028	0,0002
1,5	55	202,1	0,8	1,6627	0,0007
	60	205,1	1,2	1,6382	0,0002
	65	205,0	0,5	1,6028	0,0002
2,0	55	201,4	1,6	1,6561	0,0003
	60	204,5	0,7	1,6343	0,0005
	65	203,2	1,0	1,1908	0,0002
2,5	55	201,4	1,0	1,6572	0,0005
	60	204,3	1,6	1,6337	0,0006
	65	203,0	1,4	1,2836	0,0002
3,0	55	204,1	0,8	1,7963	0,0004
	60	203,5	1,0	1,6364	0,0006
	65	202,6	1,0	1,2991	0,0002



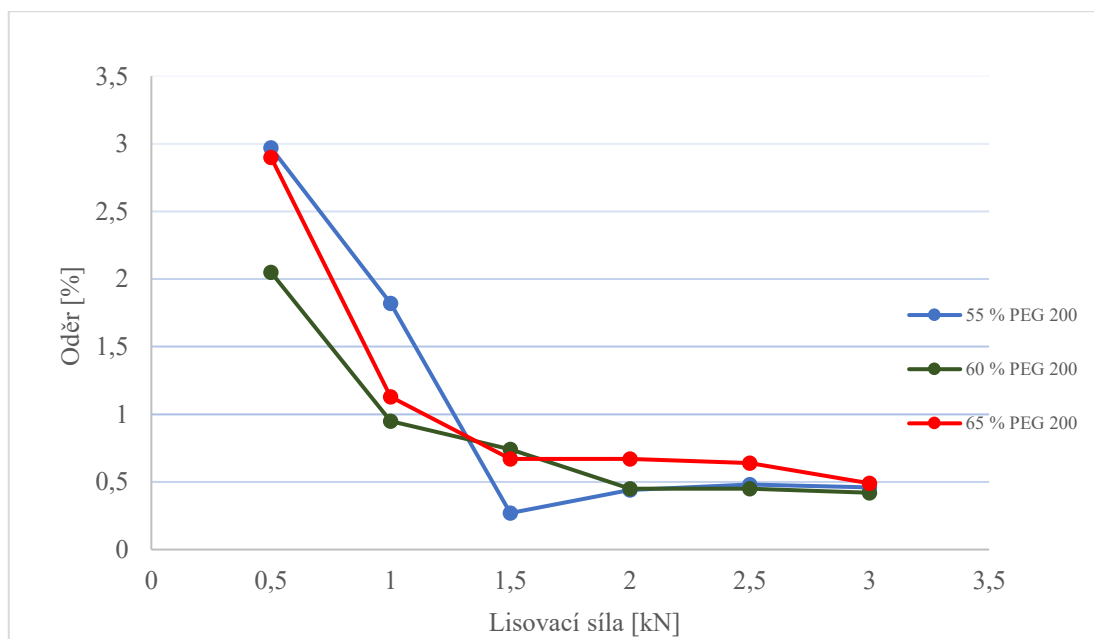
Obrázek 14 – Závislost výšky tablet na lisovací síle tablet s narůstajícím množstvím rozpouštědla PEG 200

Tabulka 9 – Průměrné hodnoty průměru a pevnosti tablet s odlišným množstvím rozpouštědla PEG 200 při vzrůstající lisovací síle

Lisovací tlak [kN]	Množství PEG 200 [%]	Průměr [mm]		Pevnost [N]	
		Průměr	SD	Průměr	SD
0,5	55	9,01	0,01	15,10	2,23
	60	8,97	0,01	15,70	2,26
	65	8,99	0,01	13,40	3,06
1,0	55	9,00	0,01	33,60	8,37
	60	8,97	0,01	40,60	6,31
	65	8,99	0,01	33,89	7,15
1,5	55	8,97	0,01	62,10	10,58
	60	8,96	0,01	59,40	11,61
	65	8,98	0,01	51,13	10,08
2,0	55	8,97	0,01	87,22	10,74
	60	8,96	0,01	83,40	6,79
	65	8,93	0,01	82,63	9,20
2,5	55	8,96	0,01	117,78	6,50
	60	8,95	0,01	115,10	15,41
	65	8,93	0,01	91,29	13,47
3,0	55	8,96	0,01	133,29	16,14
	60	8,97	0,01	110,30	18,47
	65	8,94	0,01	113,13	14,04



Obrázek 15 – Radiální pevnost tablet s narůstajícím množstvím rozpouštědla PEG 200 v závislosti na lisovací síle



Obrázek 16 – Procentuální oděr tablet s narůstajícím množstvím rozpouštědla PEG 200 v závislosti na lisovací síle

*Tabulka 10 – Rychlost rozpadu tablet s různým množstvím PEG 200 připravených různými lisovacími silami*

<b>Lisovací síla [kN]</b>	<b>Množství PEG 200 [%]</b>	<b>Doba rozpadu [min]</b>	<b>SD</b>
0,5	55	> 60,00	0,00
	60	2,00	0,25
	65	> 60,00	0,00
1,0	55	> 60,00	0,00
	60	> 60,00	0,00
	65	> 60,00	0,00
1,5	55	> 60,00	0,00
	60	> 60,00	0,00
	65	> 60,00	0,00
2,0	55	> 60,00	0,00
	60	> 60,00	0,00
	65	> 60,00	0,00
2,5	55	> 60,00	0,00
	60	> 60,00	0,00
	65	> 60,00	0,00
3,0	55	> 60,00	0,00
	60	> 60,00	0,00
	65	> 60,00	0,00

## 5. Diskuse

V rámci experimentální části této diplomové práce se zkoumal vliv lisovací síly a množství adsorbovaného rozpouštědla na viskoelastické a jakostní parametry liquisolid výlisků. Jak ukazuje *Tabulka 5*, připravily se tři směsi nosiče Neusilinu® US2 s různým zastoupením rozpouštědla PEG 200. K přípravě tablet se využilo 6 lisovacích sil v rozmezí 0,5–3,0 kN.

Viskoelastické vlastnosti směsí v průběhu lisování byly stanoveny pomocí záznamu síla-dráha. Následně se připravené tablety hodnotily pomocí lékopisných a dalších zkoušek (hmotnostní stejnoměrnost, pyknometrická hustota, výška, průměr, pevnost, oděr a doba rozpadu).

Cílem práce pak bylo vyhodnotit vliv lisovací síly a množství rozpouštědla na parametry zhotovených tablet.

### 5.1 Výsledné parametry zkoumaných tablet

V *Tabulce 7* jsou uvedeny energetické parametry lisovacího procesu získané ze záznamu síla-dráha. Prvním sledovaným parametrem byla **energie předlisování** ( $E_1$ ) neboli energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice. Hodnota energie  $E_1$  může být ovlivněna mírou přeskupování, velikostí a tvarem částic, přičemž by její velikost měla být co nejnižší ve prospěch energie  $E_2$ .<sup>55</sup> U všech tří směsí hodnoty energie  $E_1$  s rostoucí lisovací silou narůstaly, což souvisí s vyšší spotřebou energie na těsnější seskupení částic a delší dráhou lisovacího trnu s narůstajícím tlakem. Narůstající množství PEG 200 ve směsi způsobilo mírný pokles hodnot energie  $E_1$ . PEG 200 zde do jisté míry plní funkci kluzné látky<sup>56,57,58</sup>, což vede k částečnému vyrovnání nepravidelností povrchu částic nosiče použitým rozpouštědlem, snížení tření částic a následně ke snížení hodnot energie předlisování.<sup>59</sup> Nejnižší hodnota  $E_1$  ( $0,631 \pm 0,027$  J) byla tedy pozorována u směsi 65 % PEG 200 při použití lisovací síly 0,5 kN, zatímco nejvyšší hodnota ( $8,594 \pm 0,408$  J) se zaznamenala u směsi 55 % PEG 200 lisované silou 3,0 kN.

Hodnoty  $E_2$  (Obrázek 12) vyjadřují energii akumulovanou v tabletě po skončení lisovacího procesu tzv. **plastickou energii**. Hodnoty  $E_2$  vykazovaly se zvyšující se silou obdobný trend jako energie  $E_1$ , tzn., že zde docházelo u všech tří směsí k nárůstu plastické energie. Tento trend je možné vysvětlit výraznější deformací částic se zvyšující se lisovací silou. Při porovnání hodnot  $E_2$  jednotlivých směsí je patrné, že zvýšení množství PEG 200 z 55 % na 60 % vede pouze k mírnému snížení hodnot, ale další zvýšení koncentrace PEG 200 na 65 % má na tento parametr zanedbatelný vliv. Větší množství kapaliny pravděpodobně zapříčiňuje menší deformaci částic, protože samotná kapalina v pórech se nestlačuje a udržuje tak do jisté míry původní tvar částic. Se zvyšujícím se množstvím kapaliny lze tedy předpokládat další pokles hodnot plastické energie, což bylo pozorováno také v diplomové práci Pavla Kotrbatého.<sup>60</sup> V této práci se zkoumal vliv množství propylenglykolu na viskoelastické vlastnosti směsí a jakostní parametry tablet. Výsledky hodnocení energie  $E_2$  ukázaly, že s rostoucím množstvím PG ve směsi dochází k postupnému snižování hodnot tohoto parametru.

**Elastická energie  $E_3$**  neboli energie uvolněná z tablety po ukončení lisování. Během tohoto procesu dochází k porušení interakce mezi částicemi, což má negativní vliv na pevnost tablet. Elastické energie (Obrázek 13) se pohybovaly v rozmezí 0,041 J (60 % PEG 200, 0,5 kN) – 0,340 J (55 % PEG 200, 3 kN). Stejně jako u zbylých dvou viskoelastických parametrů ( $E_1$  a  $E_2$ ) docházelo ke zvyšování hodnot s narůstající lisovací silou. S rostoucí silou se částice více deformují, což dokazují hodnoty energie  $E_2$ , a dochází tak k vyšší kumulaci elastické energie, která se po ukončení lisovacího procesu uvolňuje. Zvyšující se množství PEG 200 ve směsi pak vedlo k mírnému snížení elastické energie, což opět souvisí s vlivem PEG 200 na plastickou energii, která byla diskutována výše. Částice nosiče s vyšším množstvím rozpouštědla se méně deformují, a tudíž se zde uloží i menší množství energie elastické.

**$E_{\max}$  – celkovou energii (Tabulka 7)**, která se spotřebuje během celého lisovacího procesu, lze vypočítat jako součet výše popsáných energií (Rovnice 1). S ohledem na velikost jednotlivých parametrů má na celkovou energii největší vliv hodnota energie  $E_1$ , zatímco nejmenší pak energie  $E_3$ . Jako předešlé energie má tedy

i  $E_{\max}$  vzestupný charakter v závislosti na lisovací síle a její hodnota se snižuje s narůstajícím množstvím rozpouštědla ve směsi.

Kromě maximální energie je možné vypočítat také  $E_{\text{lis}}$ , což je **energie spotřebovaná při kompresi** (*Tabulka 7*). Získává se součtem energie plastické a elastické, a proto je zde možné pozorovat stejný trend jako u hodnot samotných energií, tedy, že dochází k nárůstu  $E_{\text{lis}}$  s rostoucí lisovací silou. Stejně jako u  $E_2$  je pak patrný pokles hodnot při navýšení množství rozpouštědla ve směsi z 55 % na 60 %, ale další zvýšení koncentrace nemá výrazný vliv na hodnotu  $E_{\text{lis}}$ .

Poslední hodnotou, kterou lze vypočítat z hodnot energií získaných ze záznamu síla-dráha, je **plasticita (PI)**. Plasticita se vypočítá jako podíl  $E_2$  k součtu  $E_2+E_3$ . Plasticita směsí (*Tabulka 7*) se pohybovala v rozmezí  $93,00 \pm 0,39$  % (55 % PEG 200, 3 kN) až  $94,99 \pm 0,39$  % (65 % PEG 200, 1kN). U všech tří směsí dochází ke snižování plasticity se zvyšující se lisovací silou, přičemž množství rozpouštědla nemá výrazný vliv na hodnoty plasticity.

Zkouška **hmotnostní stejnoměrnosti** tablet se v tomto případě provedla především kvůli kontrole uniformity vzniklých tablet. Lisovací zařízení Zwick/Roell T1-FRO 50 totiž neobsahuje násypku, a každá tableta je proto připravovaná samostatně vsypáním daného množství tabletoviny do matrice a následným vylisováním. Výsledky hodnocení (*Tabulka 8*) ukázaly, že všechny tablety splňovaly lékopisné požadavky na tuto zkoušku a žádná z hmotností se nelišila od průměrné hodnoty o více než 7,5 %, což je lékopisný limit pro tablety o hmotnosti 80-250 mg.<sup>37</sup> Avšak i přesto, že bylo vždy naváženo  $200 \pm 1$  mg směsi, měly tablety průměrnou hmotnost mírně vyšší ( $205,1 \pm 1,2$  mg). Tento jev je možné vysvětlit adsorpcí vzdušné vlhkosti tabletami, díky vysoké adsorpční schopnosti použitého nosiče Neuselinu® US2.<sup>61</sup>

Hodnocení **pyknometrické hustoty** (*Tabulka 8*) tablet ukázalo, že u tablet obsahujících 55 % PEG 200 dochází s narůstající lisovací silou nejdříve ke snížení hustoty z hodnoty  $1,6806 \pm 0,0007$  g/cm<sup>3</sup> (0,5kN) až na  $1,6561 \pm 0,0003$  g/cm<sup>3</sup> (2,0kN). Poté došlo opět k nárůstu pyknometrické hustoty až na  $1,7963 \pm 0,0004$  g/cm<sup>3</sup> u tablet lisovaných silou 3,0 kN. Počáteční mírné snížení hodnot pravděpodobně souvisí se snižováním povrchové pórovitosti tablet. Naopak následné zvýšení hustoty



je způsobeno zmenšením výšky, a tedy i objemu tablety. Podobný trend je možné pozorovat také u tablet obsahujících 60 % a 65 % PEG 200. Porovnáním pyknometrické hustoty tablet s rozdílným obsahem rozpouštědla je možné pozorovat snížení jejich hodnot s narůstající koncentrací rozpouštědla. Tento jev je možné přisuzovat menšímu množství volných otevřených pórů tablet s vyšším obsahem PEG 200, který je zde adsorbován a brání tak průniku hélia do pórů.<sup>56,62</sup>

Na *Obrázku 14* je vidět závislost výšky tablety na lisovací síle, kdy se zvyšující se silou dochází k poklesu výšky tablet. U tablet s obsahem 55 % PEG byly nejvyšší tablety  $6,4 \pm 0,3$  mm připraveny při 0,5 kN, zatímco nejnižší  $3,20 \pm 0,04$  mm byly tablety lisovány silou 3 kN. U tablet s obsahem 60 % PEG se výška tablet pohybovala v rozmezí  $5,70 \pm 0,01 - 3,00 \pm 0,02$  mm a opět klesala se zvyšujícím se tlakem. Rovněž u tablet s obsahem 65 % PEG 200 byl pozorován stejný vliv tlaku na hodnoty výšky tablet, které se v tomto případě pohybovaly mezi  $5,87 \pm 0,09$  mm a  $2,90 \pm 0,03$  mm. Pokles výšky s rostoucím tlakem je poměrně běžným jevem popsáním v celé řadě studií.<sup>55,62,63,64</sup> Vyšší koncentrace PEG 200 v tabletě pak vedla k mírnému snížení výšky tablet, což může být vysvětleno snížením množství nosiče, které je použito pro přípravu samotné tablety. Pokud je na nosič nasorbováno více kapaliny, zabírá tato kapalina, která je uzavřena v pórech nosiče, větší procento hmotnosti tablety, a tudíž pevný nosič, který vytváří samotný výlisek, je použit v menším množství (objemu).

**Průměr tablet** se pohyboval v rozmezí  $8,93 \pm 0,01 - 9,01 \pm 0,01$  mm (*Tabulce 9*), což souvisí s použitým průměrem matrice (9 mm). U všech směsí je možné pozorovat mírné snížení průměru s narůstajícím tlakem, což může být způsobeno vyšším počtem vzniklých vazeb při použití vyšších tlaků, takže přestože elastická energie s lisovací silou roste, zůstává zde dostatečné množství vazeb, které zajišťují těsnější uspořádání částic ve struktuře tablet, což potvrzují i výsledky z hodnocení pevnosti (viz níže).

Všechny připravované tablety byly rovněž podrobeny zkoušce na **pevnost** tablet, která určuje velikost síly potřebné k narušení tablet. Tablety musí být dostatečně pevné, aby odolaly lámání během manipulace, a přesto dostatečně měkké, aby se rozpadly v GIT a léčivo se tak uvolnilo do systému.<sup>35</sup> Z výsledků (*Tabulka 9*) je patrné,

že v případě tablet s obsahem 55 % PEG 200, dochází se vzrůstající lisovací silou ke zvýšení pevnosti tablet z  $15,10 \pm 2,23$  N až na  $133,29 \pm 16,14$  N. Stejný trend byl pozorován i u tablet připravených ze směsi s 60 % PEG 200 i 65 % PEG 200, kde se pevnost pohybovala v rozmezí 15,7 – 115,10 N, respektive  $13,40 \pm 3,06$  –  $113,13 \pm 14,04$  N.<sup>63,64,65</sup> Nárůst hodnot pevnosti tablet s rostoucí lisovací silou souvisí s narůstající hodnotou  $E_2$ , která byla diskutována výše. Vyšší hodnoty plastické energie znamenají výraznější deformaci částic a vytvoření většího množství vazeb mezi částicemi, což následně způsobí zvýšení pevnosti vzniklých tablet. Narůstající množství kapaliny z 55 % na 60 % pak mělo u nižších tlaků (0,5 a 1,0 kN) pozitivní vliv na pevnost tablet, avšak při tlacích vyšších než 1,0 kN docházelo ke snížení hodnot pevnosti s narůstajícím množstvím kapaliny v tabletě. Při dalším zvýšení koncentrace PEG 200 došlo ke snížení pevnosti při všech použitých tlacích. Mírný nárůst pevnosti v případě tablet 60 % PEG 200 může být způsoben vyšším množstvím vazeb vznikajících mezi molekulami rozpouštědla navzájem i molekulami nosiče a rozpouštědla. Naopak negativní vliv množství rozpouštědla na pevnost tablet může být vysvětlen vyšší deformací pórů během lisování, které následně nadále nedokáží udržet rozpouštědlo ve své struktuře, a dojde k jejímu uvolňování na povrchu částic, kde se může chovat jako kluzná látka. Kluzné látky zpravidla negativně ovlivňují pevnost tablet. Navíc uvolněná kapalina může do jisté míry ovlivňovat strukturu tablety, a tedy i její pevnost.<sup>62</sup> To potvrzuje např. studie Late et. al., kde se studovalo ovlivnění rychlosti uvolňování tablet kluznými látkami, vlhkostí a rozvolňovadly. Mimo to také hodnotily vliv obsažené kluzné látky na pevnost tablet. Z výsledků studie vyplývá, že s narůstajícím množstvím kluzné látky klesá pevnost tablet.<sup>66</sup>

Z hodnot drtící síly a rozměrů tablety byla pomocí *Rovnice 2* vypočítána **radiální pevnost** tablet (*Obrázek 15*). S její pomocí je možné porovnat mechanickou pevnost tablet s odlišnými rozměry. Vypočítané hodnoty radiální pevnosti podpořily závěry týkající se vlivu lisovacího tlaku na pevnost tablet, avšak neprokázaly žádný výrazný vliv množství PEG 200 na mechanickou odolnost tablet, což může být způsobeno rozdílnými rozměry tablet.

Další lékopisnou zkouškou, které byly připravené tablety podrobeny, je **oděr neobalených** tablet. Lékopis udává pro neobalené tablety limit do 1 % a zároveň během zkoušky nesmí dojít k rozlomení nebo odštípnutí větší části tablety.<sup>37</sup>

Z *Obrázku 16*, na kterém jsou uvedeny naměřené hodnoty oděru tablet, je zřejmé, že tablety lisované nižšími silami (0,5 a 1,0 kN) neodpovídají lékopisným limitům, což je způsobené nízkou lisovací silou, při které se nevytvořily dostatečně pevné vazby mezi částicemi a tablety mají menší soudržnost. Tento závěr podporují i výsledky získané z hodnocení pevnosti, kdy tablety lisované nižšími silami vykazují nízké hodnoty pevnosti. Oděr tablet s nižším obsahem PEG 200 byl pak obecně nižší než u tablet s vyšším obsahem tohoto rozpouštědla, což opět souvisí i s nižšími hodnotami pevnosti těchto tablet.

Poslední zkouškou, která se u tablet provedla, bylo hodnocení **rozpadavosti** (*Tabulka 10*). Žádná z připravených tablet nevyhovovala lékopisnému limitu pro rozpad neobalených tablet (15 minut), protože všechny šarže tablet měly dobu rozpadu vyšší než 60 minut. Jedinou výjimkou byly tablety připravené lisovací silou 0,5 kN obsahující 60 % PEG 200. Pomalý rozpad tablet je zapříčiněný nerozpustností nosiče ve vodě, kdy jen přítomnost hydrofilní kapaliny nezajišťuje rozpad tablet, a zároveň také faktem, že tablety neobsahují žádné rozvolňovalo, které by napomáhalo jejich dezintegraci.<sup>60,67</sup>

## 6. Závěr

Cílem této experimentální práce bylo vyhodnotit vliv lisovací síly (0,5 – 3,0 kN) a množství rozpouštědla (55 %, 60 % a 65 % PEG 200) na viskoelastické a jakostní parametry zhotovených tablet, které obsahovaly Neusilin® US2 (nosič) a již zmíněné rozpouštědlo makrogol 200.

Hodnocení lisovacího procesu pomocí záznamu síla-dráha ukázalo, že s narůstajícím tlakem dochází k nárůstu hodnot všech sledovaných energetických parametrů (energie předlisování ( $E_1$ ), plastická ( $E_2$ ), elastická ( $E_3$ ), celková ( $E_{\max}$ ) a energie spotřebovaná při kompresi ( $E_{\text{lis}}$ )) a naopak ke snížení hodnot plasticity. Naopak narůstající množství makrogolu v tabletovině vede ke snížení všech sledovaných energií, zatímco nebyl pozorován žádný výrazný vliv koncentrace rozpouštědla na plasticitu.

Z naměřených výsledků je patrné, že pozitivní vliv má zvyšující se lisovací síla na pevnost tablet, a s tím související radiální pevnost a oděr neobalených tablet. Během experimentální práce nebyl prokázán žádný vliv lisovací síly na hmotnostní stejnoměrnost tablet a jejich rozpadavost.

Zvyšující se množství adsorbovaného rozpouštědla PEG 200 vedlo k mírnému poklesu hodnot výšky a pyknometrické hustoty tablet, mělo negativní vliv na oděr a pevnost tablet, s čímž souvisí i již zmíněný pokles plastické energie  $E_2$ . Naopak na hmotnost, průměr, radiální pevnost a rozpadavost tablet nemělo navyšující se množství rozpouštědla ve směsi žádný patrný vliv.

Na základě získaných výsledků je možné konstatovat, že mezi vlastnostmi tablet s různým obsahem rozpouštědla není zásadní vliv. Nicméně tablety s 60 % PEG 200 vykazují mírně vyšší hodnoty pevnosti a nižší oděr, proto je možné tuto koncentraci PEG 200 považovat za nejvýhodnější. Celkově tablety lisované vyšší lisovací silou vykazovaly lepší vlastnosti než tablety lisované nižší silou, přičemž síly 0,5 a 1,0 kN nejsou vhodné pro lisování kompaktních výlisků z jakékoliv ze tří použitých směsí. S ohledem na jakostní parametry tablet, se pak jako nejvýhodnější lisovací síly jeví 2,0 a 2,5 kN.

## 7. Použitá literatura

1. VRANÍKOVÁ, B., A. Franc a J. Gajdziok. Inovativní lékové formy pro těžce rozpustná léčiva. *Remedia*. 2014, **24**(4), 312-314. ISSN 0862-8947.
2. KAVITHA, K., K. N. S. Lova Raju, N.S Ganesh a B. Ramesh. Effect of dissolution rate by liquisolid compact approach: An overview. *Der Pharmacia Lettre*. 2013, **3**(1), 71-83. ISSN: 0975-5071
3. VARSHNEY, H. M. a A. Chatterjee. Solubility enhancement of poorly hydrophilic drugs by using different newer techniques: A review. *International Journal of Therapeutic Applications*. 2012, **6**, 8-13. ISSN 2455-4235.
4. MEI, L., H. Xing, J. Jiang, X. Chen, T. Yang, D. Wang a P. Ding. Liquisolid technique and its applications in pharmaceutics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017, **12**(2), 115-123. ISSN 2231-5683.
5. VRANÍKOVÁ, B., J. Gajdziok, D. Vetchý, B. Kratochvíl a L. Seilerová. Systémy kapalina v pevné fázi jako moderní trend zvyšování biologické dostupnosti léčiva. *Chemické Listy*. 2013, **107**, 681-687. ISSN 0009-2770.
6. SAVJANI, K.T. a J. K. Savjani. *ISRN Pharmaceutics* [online]. 2012 [cit. 2019-04-11]. ISSN 2090-6153. Dostupné z:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399483/>
7. RAJESH, K., R. Rajalakshmi, J. Umamaheswari a C.K. A. Kumar. Liquisolid technique a novel approach to enhance solubility and bioavailability. *International Journal of Biopharmaceutics*. 2011, **2**(1), 8-13. ISSN 2229-7499

8. KANIKKANNAN, N. Technologies to Improve the Solubility, Dissolution and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *MedCreve* [online]. 2018, 7(1) [cit. 2019-04-11]. ISSN 2577-8307. Dostupné z:  
<https://pdfs.semanticscholar.org/5f91/7d621c4aaab3909ef30be859f524ea82de60.pdf>
9. OKÁČOVÁ, L., D. Vetchý, A. Franc, M. Rabišková a B. Kratochvíl. Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací. *Chemické listy*. 2010, **104**, 21-26. ISSN 0009-2770.
10. CHEN, H., Ch. Khemtong, X. Yang, X. Chang a J. Gao. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. *Drug Discovery Today*. 2010, **662**, 1-7. ISSN 1359-6446.
11. VRANÍKOVÁ, B. aj. Gajdziok. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. *Česká a slovenská farmacie*. 2015, **64**, 159-172. ISSN 1210-7816.
12. DALVI, P. B. a P. R. Ingale. Liquisolid technique: an approach for enhancement of solubility. *World Journal of Pharmacy and Pharamceutical sciences*. 2014, **3**(12), 434-446. ISSN 2278-4357.
13. KARMARKAR, A. B, I. D Gonjari, A. H Hosmani, P. N Dhabale a S. B Bhise. Liquisolid Tablets: A Novel Approach for Drug Delivery. *International Journal of Health Research*. 2009, **2**(1), 45-50. ISSN 1596-9886.
14. PANDA, S., K. Priyanka a R. P. Swain. Liquisolid Technique: A novel approach for dosage form design. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2017, **9**(3), 8-14. ISSN 0975-7058.

15. HENTZSCHEL, Ch. M., A. Sakmann a C. S. Leopold. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011, **37**(10), 1200–1207. ISSN 0363-9045.
16. GAJDZIOK, J. Superrozvoľňovadla ve farmaceutické technologii. *Česká a slovenská farmacie*. 2018, (2), 59-65. ISSN 1210-7816.
17. MOLAEI, M. - A., K. Osouli-BoStanabad, K. Adibkia, J. Shokri, S. Asnaashari a Y. Javadzadeh. Enhancement of ketoconazole dissolution rate by the liquisolid technique. *Acta Pharmaceutica*. 2018, **68**, 325–336. ISSN 1330-0075.
18. KHANFAR, M., M. S. Salem a F. Kaddour. Preparation of sustained-release dosage form of Venlafaxine HCl using liquisolid technique. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2014, **19**(1), 103-115. ISSN 1083-7450.
19. GONJARI, I. D. a A.H. Hosmani. Evaluation of in vitro dissolution profile comparison methods of sustained release tramadol hydrochloride liquisolid compact formulations with marketed sustained release tablets. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2009, **4**(4), 651-661. ISSN 1842-3582.
20. OSTROWSKI-MEISSNER, H. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. 2014, **72**, 625. ISSN: 2353-5288.
21. Gavali, S. M., S. S. Pacharane, S.V. Sankpal, K.R. Jadhav & V. J. Kadam. Liquisolid Compact: a New Technique for Enhancement of Drug Dissolution. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. **1**, 705-713 (2011). ISSN 2231-2781.

22. SANJAY, P. D., M. Deepak a S. R. Bhanudas. Liquisolid Technology: Technique for formulation with enhanced bioavailability. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences*. 2013, **3**(1), 368-387. ISSN 2278-4357.
23. WALKE, P.S., A. Y.Pawar, D. D.Sonawane a Dr. R. S. Bhamber. Liquisolid: A novel technique to enhance solubility and dissolution rate of BCS class II Pharmaceuticals. *Journal of Pharmacy Research*. 2011, **4**(11), 4011-4014. ISSN 0974-6943.
24. SYED, I.A. a E. Pavani. The Liquisolid Technique: Based Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2012, **4**, 88-96. ISSN 0975-248X.
25. VRANÍKOVÁ, B. a J. Gajdziok. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharmaceutica*. 2013, **63**, 447-465. ISSN 1330-0075.
26. KULKARNI, A. S., N. H. Aloorkar, M. S. Mane a J. B. Gaja. Liquisolid Systems: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 2010, **3**(1). ISSN 0974-3278.
27. JAVADZADEH, Y., M.R. Siahi-Shadbad, M. Barzegar-Jalali a A. Nokhodchi. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. *IL Farmaco*. 2005, **60**, 361-365. ISSN 1860-7179.
28. PEZZINIA, B. R., A. O. Beringhsc, H. G. Ferraza, M. A. Segatto Silvac, H. K. Stulzerc a D. Sonaglio. Liquisolid technology applied to pellets: Evaluation of the feasibility and dissolution performance using felodipine as a model drug. *Chemical Engineering Research and Design*. 2016, **110**, 62-69. ISSN 0263-8762.



29. AKINLADE, B., A. A. Elkordy, E. A. Essa a S. Elhager. Liquisolid Systems to Improve the Dissolution of Furosemide. *Scientia Pharmaceutica*. 2010, **78**, 325–344. ISSN 0036-8709.
30. SLÍVA, J.. Piroxicamum. *Remedia* [online]. 5. 2004 [cit. 2019-03-13]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Piroxicamum/6-I-cG.magarticle.aspx>
31. VERGARA, A. C. Z. a I. S. T. Pérez. Prolonged use of Furosemide in Pediatrics. *Clinical Research in Pediatrics*. 2018, **1**(1). ISSN 2638-7654.
32. LEE, M. G. a W. L. Chiou. Evaluation of potential causes for the incomplete bioavailability of furosemide: Gastric first-pass metabolism. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1983, **11**(6), 623-640. ISSN 1567-567X.
33. DOLEŽAL, T.. Telmisartanum. *Remedia* [online]. 2. 2002 [cit. 2019-03-13]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Telmisartanum/6-I-fm.magarticle.aspx>
34. SHARPE, B. J. a K. L. Goa. Telmisartan. *Drugs*. 2001, **61**(10), 1501-1529. ISSN 0012-6667.
35. CHELLA, N., N. Narra a T. R. Rao. Preparation and Characterization of Liquisolid Compacts for Improved Dissolution of Telmisartan. *Journal of Drug Delivery*. 2014, **2014**. ISSN 1521-0464.

36. DANESHMEND, T.K. a D. W. Warnock. Clinical Pharmacokinetics of Ketoconazole. *Clinical Pharmacokinetics*. 1988, **14**(1), 13-34. ISSN 0312-5963.
37. ČR, M. *Český lékopis 2017*. (GRADA Publishing, a.s., 2017). ISBN 859-404-924-045-6.
38. AWOUTERS, F., A. Megens, M. Verlinden, J. Schuurkes, C. Niemegeers a Paul A. J. Janssen. Loperamide. *Digestive Diseases and Sciences*. 1993, **38**(6), 977-995. ISSN 0163-2116.
39. VENKATESWARLU, K., J. K. Preethi a K. B. Chandrasekhar. Enhancement of Loperamide Dissolution Rate by Liquisolid Compact Technique. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2016, **6**(3), 385–390. ISSN 2228-5881.
40. JAVADZADEH, Y., L. Musaalrezaei a A. Nokhodchi. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008, **362**, 102–108. ISSN 0378-5173.
41. SKLENÁŘ, Z. a K. Horáčková. *Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XII – propranolol-hydrochlorid*. 2012, **8**(1), 25-27. ISSN 1803-5329.
42. RABOCH, J..Venlafaxinum. *Remedia* [online]. 1. 2005 [cit. 2019-03-13]. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Lekove-profily/Venlafaxinum/6-l-ak.magarticle.aspx>
43. RHODA LEE, C., D. McTavish a E. M. Sorkin. Tramadol. *Drugs*. 2012, **46**(2), 313-340. ISSN 0012-6667.

44. SCOTT, L.J. a C. M. Perry. Tramadol. *Drugs*. 2010, **60**(1), 139-176. ISSN 0012-6667.
45. VINOTH KUMAR, P., A.N. Rajalakshmi a P. Stephen. Orodispersible liquisolid compacts: A novel approach to enhance solubility and bioavailability. *PharmaTutor*. 2018, **6**(6). ISSN 2347-7881.
46. CILURZO, F., U. M. Musazzi, S. Franzé, F. Selmin a P. Minghetti. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discovery Today*. 2017, **23**(2), 251-259. ISSN 1359-6446.
47. VINOTH KUMAR, P., A. N. Rajalakshmi a P. Stephen. Formulation and evaluation of Orodispersible liquisolid compacts of Nifedipine using co-processed Superdisintegrants. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018, **4**(4), 505-513. ISSN 2455-2674.
48. MOQBEL, H. A. a M. A. El-Nabarawi. Comparative study of different approaches for preparation of chlorzoxazone orodispersible tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017, **43**, 742-750. ISSN 0363-9045.
49. GREGOR, P.. Felodipinum. *Remedia* [online]. 2. 2002 [cit. 2019-03-13]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Felodipinum/6-I-fl.magarticle.aspx>
50. BASALIOUS, E.B., W. El-Sebaie a O. El-Gazayerly. Application of Pharmaceutical QbD for Enhancement of the Solubility and Dissolution of a Class II BCS Drug using Polymeric Surfactants and Crystallization Inhibitors: Development of Controlled-Release Tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2011, **12**(3), 799-810. ISSN 1530-9932.

51. BASALIOUS, E. B., W. El-Sebaie a O. El-Gazayerly. Rapidly absorbed orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for management of hypertensive crisis: Development, optimization and in vitro/in vivo studies. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2013, **18**, 407-416. ISSN 1083-7450.
52. FUJI CHEMICALS INDUSTRIES CO.LTD. *The specially experiment Neusilin®* [online]. [cit. 2019-03-21]. Dostupné z: <http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/index.html>
53. FUJI CHEMICALS INDUSTRIES CO.LTD. *Neusilin® US2 - Problem solver excipient for oily API's* [online]. 2008 [cit. 2019-03-21]. Dostupné z: [http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter\\_pharma\\_0805.html](http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0805.html)
54. SVAČINOVÁ, P., M. Řehula, P. Ondřejček a M. Rabišková. Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické Listy*. 2014, **108**, 624-629. ISSN 0009-2770.
55. VODÁČKOVÁ, P., B. Vraníková, P. Svačinová, A. Franc, J. Elbl, J. Muselík, R. Kubalák a T. Solný. Evaluation and Comparison of Three Types of Spray Dried Coprocessed Excipient Avicel® for Direct Compression. *BioMed Research International*. 2018, **2018**, 15. ISSN 2314-6133.
56. VRANÍKOVÁ, B., J. Gajdziok a D. Vetchý. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquid-solid systems preparation. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2015, **20**(7), 839–844. ISSN 1083-7450.

57. WANG, J., H. Wen a D.Desai. Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010, **75**(1), 1-15. ISSN 0939-6411.
58. SOLTANPOUR, S. a A. Jouyban. Solubility of lamotrigine in binary andternary mixtures of N-methyl pyrrolidone and water with polyethyl-ene glycols 200, 400, and 600 at 298.2 K. *Journal of Molecular Liquids*. 2013, **180**, 1-6. ISSN 0167-7322.
59. SVAČINOVÁ, P. *Vliv kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu*. 2015. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce Prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.
60. KOTRBATÝ, P. *Compressibility study of the mixture of Neusilin® US2 with varying amounts of propylene glycol*. 2018. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce B. Vraníková.
61. JADHAV, N.R., P.V. Irny a U.S. Patil. Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017, **38**, 97-106. ISSN 1773-2247.
62. VRANÍKOVÁ, B., J. Gajdziok a D. Vetchý. Modern Evaluation of Liquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *BioMed Research International*. 2015, **20**(7), 1-12. ISSN 2314-6133.
63. MACHIDA, Y. a T. Nagai. Diretly compressed tablets containing hydroxypropylcellulose in addition to starch or lactose. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1974, **22**(10), 2346-2351.

64. ITO, A. a M. Sugihara. Development of oral dosage form for elderly patients: Use of agar as base of rapidly disintegration oral tablets. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1996, **44**(11), 2132-2136. ISSN 0009-2363.
65. HIGUCHI, T., A. Narsimha Rao, W. Busse a J. V. Swintosky. The Physics of Tablet Compression. II. The Influence of Degree of Comresion on Properties of Tablets. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1953, **44**(4), 194-200. ISSN 0022-3549.
66. LATE, S.G., Y-Y. Yu a A.K. Banga. Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009, **365**, 4-11. ISSN 0378-5173.
67. REMYA, K.S., P. Beena, P.V. Bijesh a A. Sheeba. Formulation Development, Evaluation and Comparative Study of Effects of Super Disintegrants in Cefixime Oral Disintegrating Tablets. *Journal of Young Pharmacists*. 2010, **2**(3), 234–239. ISSN 0975-1483.